

ANNEE 1980

N° 237

LA MENINGO-ENCEPHALITE HERPETIQUE DU NOURRISSON

THESE PRESENTEE A L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 juin 1980

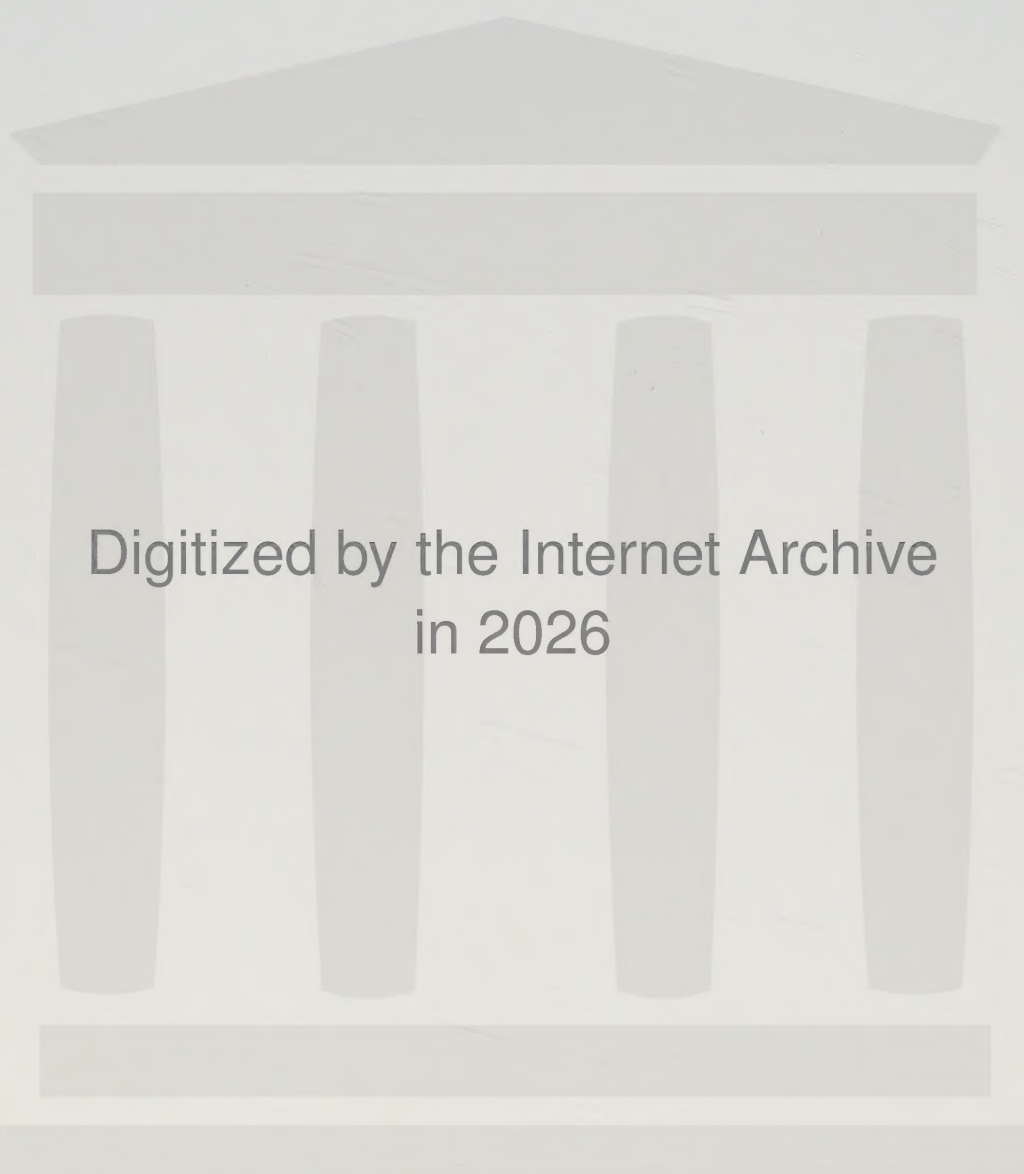
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Monsieur CABOURDIN Philippe

né le 7 Février 1954

à DORLISHEIM (67).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554211_0040

ANNEE 1980

N° 237

LA MENINGO-ENCEPHALITE HERPETIQUE DU NOURRISSON

THESE PRESENTEE A L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20th MAI 1980

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Monsieur CABOURDIN Philippe

né le 7 Février 1954

à DORLISHEIM (67).



TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE : Professeur D. GERMAIN
 PREMIER VICE-PRESIDENT : Professeur M. DUFÉY
 DEUXIEME VICE-PRESIDENT : M. E. OUDIN
 TROISIEME VICE-PRESIDENT : Mlle A. ECHALON.
 SECRETAIRE GENERAL : M. J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE Alexis Carrel .. : Directeur, Professeur MORNEX
 Grange Blanche . : Directeur, Professeur ZECH
 Lyon Nord : Directeur, Docteur MINAIRE Y. (M.C.A.)
 : Directeur honoraire Professeur A. BERTOYE
 Lyon Sud : Directeur, Professeur NORMAND.

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur, Docteur REVILLARD J.P.
 (M.C.A.)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur, Professeur MORGON A.

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur, Professeur BIZOLLON C.A.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur, Professeur PARRET

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION
 PHYSIQUE ET SPORTIVE : Président du Conseil de l'U.E.R. :
 Monsieur le Docteur COMTET J.J. (M.C.A.)
 Directeur, M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur, Professeur Ph. PICARD

PHYSIQUE : Directeur, J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur, Mme VARAGNAT
 (Maître Assistant)

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur, Professeur LEMOIGNE

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur, Mlle le Professeur WORBE J.F.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE
 TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur, M. VILLE. A.
 : (Maître de Conférences)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE
 TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur, M. GALLET J.
 : Directeur, E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur, M. MONNET Guy
 (Astronome adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur, Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur, Mlle le Prof. COMTE BELLOT.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I - U.E.R. MEDECINE LYON-NORD

THESE de

Monsieur CABOURDIN Philippe.

C O M P O S I T I O N . . . D U . . . J U R Y

PRESIDENT	Monsieur le Prof. LARBRE	U.E.R. LYON-NORD
ASSESSEURS	Monsieur le Prof. LAPRAS	U.E.R. LYON-NORD
.....	Docteur DUQUESNEL, M.C.A.	U.E.R. LYON-NORD
.....	Docteur BERTRAND, M.C.A.	U.E.R. LYON-NORD
.....	Docteur HARTEMANN	U.E.R. LYON-NORD.

A MES PARENTS,

En reconnaissance des sacrifices consentis pour moi.
Avec tout mon amour.

A MA FEMME COLETTE
et A MON FILS FRANCOIS

Avec tout mon amour.

A MES FRERES,

A MES BEAUX-PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS,

Avec toute mon affection.

A TOUS NOS MAITRES DES HOPITAUX DE LYON ET DE BOURG-EN-BRESSE,

qu'ils trouvent ici l'hommage
de notre respectueuse grati-
tude.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur LABRE,

Nous avons eu la chance et l'honneur de bénéficier de son enseignement durant nos études.

Nous le remercions d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

A NOS JUGESA MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPRAS

Nous lui sommes reconnaissants d'avoir bien voulu juger ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUQUESNEL,

Maître de Conférence Agrégé,

Nous le remercions de son aide précieuse pour la réalisation de ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre sincère gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERTRAND,

Maître de Conférence Agrégé,

Nous lui sommes reconnaissants d'avoir bien voulu faire partie du jury de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HARTEMANN

Il a inspiré le sujet de cette thèse et a participé à toutes les étapes de sa réalisation.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A MADemoiselle LE DOCTEUR LANTERNIER

Elle nous a toujours accueilli avec bienveillance et gentillesse.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre sincère gratitude.

Avec nos respectueux hommages.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DENOYEL

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour ses précieux conseils.

I N T R O D U C T I O N

La méningo-encéphalite herpétique du nourrisson appartient au groupe des encéphalopathies aiguës convulsivantes.

Son pronostic très sombre, étroitement lié à la précocité du traitement, en fait une maladie redoutable, d'autant plus que son diagnostic reste difficile.

Cette difficulté du diagnostic positif laisse supposer que la fréquence de cette maladie est plus importante que celle estimée habituellement (elle représenterait environ 10 % des encéphalites).

Néanmoins, chez le nourrisson, elle reste une maladie rare, eu égard à la fréquence des manifestations cutanéo-muqueuses d'étiologie herpétique à cet âge de la vie, témoin le peu d'observations publiées dans la littérature concernant le nourrisson.

Ainsi, il nous est apparu intéressant de faire le point sur cette maladie chez le nourrisson, d'une part, pour présenter quatre nouveaux cas découverts chez des nourrissons hospitalisés à l'Hôpital DEBROUSSE, dont trois cas la même année, et d'autre part, pour présenter les nouveautés en matière de traitement (VIDARABINE) et de diagnostic positif (TOMODENSITOMETRIE) afin d'essayer d'en tirer une ligne de conduite à tenir devant un nourrisson suspect de méningo-encéphalite herpétique.

LA MENINGOENCEPHALITE HERPETIQUE DU NOURRISSON

I - GENERALITES

Parmi les manifestations du système nerveux central causées par le virus herpétique, les plus fréquentes sont les encéphalites et les méningites.

Les méningites herpétiques isolées, c'est-à-dire, non associées à une encéphalite, sont rares et le plus souvent accompagnées d'une infection génitale. Son diagnostic clinique est difficile car rien ne les distingue des autres méningites aseptiques causées par les virus ECHO, COXSACKIE, poliomyélite, oreillons, etc ... Ainsi, comme ces dernières, la méningite herpétique se présente comme une infection aiguë avec des signes méningés plus ou moins importants pendant quatre à huit jours et régresse spontanément, la guérison complète étant la règle. Le L.C.R. présente le plus souvent une leucocytose à prédominance lymphocytaire avec une albuminorachie souvent augmentée et une glycorachie normale, mais il peut aussi être tout à fait normal. Le diagnostic est posé généralement sur l'association d'une méningite aseptique avec une élévation significative du titre des anticorps anti-herpétiques dans le sérum (Cappel et coll. (17)).

Toutes autres sont les encéphalites herpétiques, notamment en ce qui concerne leur pronostic qui est très sombre. Ainsi, leur diagnostic et leur traitement posent des problèmes souvent fort difficiles, notamment en ce qui concerne l'encéphalite du grand enfant et de l'adolescent. Il existe en effet deux types d'encéphalites herpétiques : celle du nouveau-né et celle de l'enfant :

- chez le nouveau-né, l'atteinte cérébrale est une manifestation immédiate de l'infection herpétique primaire, contractée le plus souvent lors de la naissance à partir d'une infection génitale de la mère et s'intégrant habituellement dans un tableau d'infection généralisée. Elle est due dans la majorité des cas au Virus Herpès Simplex, type 2 (H5V2) et son diagnostic est relativement facile car la montée des anticorps est spécifique et surtout on peut isoler le virus non seulement à partir d'une lésion externe souvent associée, mais aussi du L.C.R., voire du liquide ventriculaire aisément abordable à cet âge (45, 70).
- Toute autre est l'encéphalite herpétique de l'enfant. Elle est isolée, pratiquement toujours due au Virus Herpès Simplex, type 1 (HSV1) et représente souvent (tout au moins après l'âge de 5 ans), la manifestation d'une résurgence d'une infection herpétique ancienne. Le diagnostic précoce soulève ici de grandes difficultés du fait de la symptomatologie préliminaire banale, des signes initiaux trompeurs évoquant souvent une affection neuro-chirurgicale, des examens paracliniques dont aucun n'apporte en fait de preuve absolue à part l'isolement du virus du L.C.R., ce qui est très rare, et de la mise en évidence du virus dans le cerveau par biopsie cérébrale (PONSOT 88).

L'encéphalite herpétique est une maladie fréquente ; en effet 10 à 15 % des encéphalites virales sont d'origine herpétique (CAPPEL et coll., 17), OLSON et coll., 84), EGGERS et coll., 36).

L'H.S.V.1 représente la première cause d'encéphalite non épidémique dans de nombreux pays, et aux Etats-Unis on estime à 4 000 le nombre de cas chaque année. D'autre part, c'est aussi ce germe qui est le plus meurtrier (NAHMIAS et coll., 80), FARFOR, 40).

En outre, seulement un quart des encéphalites herpétiques serait diagnostiquée chaque année, ce qui laisse supposer l'existence de formes légères de bon pronostic (LONGSON et WOLMAN, 106).

La méningo-encéphalite du nourrisson et du petit enfant (jusqu'à l'âge de 4-5 ans) se distingue de celle du nouveau-né et de l'enfant ou de l'adulte par le fait qu'elle est pratiquement toujours due au H.S.V.1 et qu'il s'agit pratiquement toujours d'une primo-infection. Dans ce cas, les réactions sérologiques ont donc une réelle valeur pour l'établissement du diagnostic. D'autre part, les observations d'encéphalites aiguës herpétiques à cet âge sont rares, et cette rareté contraste avec la grande fréquence des manifestations cutanéomuqueuses de la maladie à cet âge.

De toute façon, quelque soit l'âge, la méningo-encéphalite herpétique reste une maladie redoutable, d'évolution mortelle dans 50 % des cas, laissant des séquelles neuro-psychiques sévères dans 40 des cas et seulement 10 % des malades guérissent avec peu ou pas de séquelles (36, 51). Tous les auteurs s'accordent à dire que le pronostic est étroitement lié à la précocité du diagnostic et donc à la précocité du traitement.

Le principal problème que pose cette maladie est donc celui du diagnostic précoce, d'autant plus que nous disposons en France depuis quelques mois, d'un nouveau médicament dont l'efficacité a été prouvée par de nombreuses études aux U.S.A. : la VIDARABINE ou ADENINE-ARABINOSIDE.

2 - HISTORIQUE

L'atteinte du névraxe par le virus herpétique, suspectée dès 1904, par RAVAUT et DARRE, fut confirmée expérimentalement chez le lapin par DOERR et VOCHTING en 1921. Chez l'homme, LEVADITI, en 1922, a isolé le virus herpétique dans un cas d'encéphalite de VON ECONOMO et suspecta, à tort, son rôle à l'origine de cette maladie.

C'est HASS en 1935, qui rapporte la première observation d'infection herpétique généralisée néonatale, insistant sur le pronostic extrêmement grave de cette maladie.

La responsabilité du virus herpétique dans certaines affections du système nerveux central est établie en 1941 par SMITH, LENETTE et REAMES (97), qui réalisent le premier isolement du virus herpétique dans le cerveau d'un enfant décédé en huit jours d'une encéphalite aiguë. Cette mise en évidence post-mortem du virus herpétique fut ensuite réalisée par ARMSTRONG en 1943, ZARAFONETIS en 1944 et WHITMAN en 1946, mais il fallut attendre 1956 pour que DODGE et CURE (34) réalisent le premier isolement du virus herpétique du vivant du malade par biopsie cérébrale.

Entre temps, en 1955, VAN BOGAERT, RADERMECKER et DEVOS (101) font la première description clinique détaillée de l'encéphalite herpétique de l'adulte en suspectant l'étiologie herpétique sans la démontrer. Ils isolent ainsi le concept d'Encéphalite Aiguë Nécrosante (E.A.N.) qui devait ouvrir la voie à de nombreuses recherches qui conduisent à penser aujourd'hui que l'E.A.N. réalise effectivement l'aspect neuropathologique de l'encéphalite herpétique.

Quant à la connaissance étiologique, tant qu'elle s'est appuyée sur des arguments indirects, elle n'a pas dépassé le stade des simples probabilités, et il a fallu le perfectionnement des techniques virologiques et surtout l'avènement du microscope électronique pour affirmer le rôle primordial du virus herpétique. Ce sont deux équipes, celle d'ITABASHI et PERIER d'une part, et celle de VANDERHAEGHEN, SWANSON et coll., d'autre part, qui, en 1966, presque simultanément, ont mis en évidence au microscope électronique, dans et autour des zones de nécrose, des particules typiques du virus herpétique (85, 98).

Les premiers essais thérapeutiques spécifiques avec les analogues des pyrimidines sont dus à BREEDEN en 1966 (13) pour la 5-iodo-2-déoxyuridine (I.D.U.), CHOW en 1970, pour la Cytosine Arabinoside (Ara-C) et CH' IEN et coll. (23) en 1972 pour l'Adénine-Arabinoside (Vira-A) qui représente le meilleur traitement actuel.

3 - PATHOGENIE

A - LE VIRUS HERPES SIMPLEX

Les virus herpès simplex appartiennent à la famille des herpès viridae (ou groupe herpès) qui comprend trois autres virus herpétiques humains : le virus de la varicelle et du zona, le cytomégalo virus et le virus d'Epstein-Barr. IL s'agit dans tous les cas de virus à A.D.N. Ils sont rapidement inactivés dans le milieu extérieur et sont également détruits par les enzymes digestives. Ainsi, la transmission ne peut se faire que par voie génitale orale et nécessite des contacts inter-humains directs et étroits (grossesse, accouchement, soins maternels, relations sexuelles) (HURAUX, 55), (ELCHARDUS, 37).

On a pu distinguer deux types d'H.S.V. :

- H.S.V.1 ou herpès oral, est responsable des herpès labiaux, péribucaux, de la quasi-totalité des encéphalites herpétiques de l'enfant et de l'adulte et de très rares cas d'encéphalites néonatales. La contamination se fait par la salive (16, 37, 53, 55, 57, 70, 71, 83, 88).
- H.S.V.2 ou herpès génital, est responsable de la plupart des infections herpétiques du nouveau-né (encéphalite, herpès généralisé). La contamination se fait par les sécrétions génitales (16, 37, 53, 83, 88).

B - SITUATION "CHRONOLOGIQUE" DE L'ENCEPHALITE AU COURS DE L'INFECTION HERPETIQUE.

Les études sérologiques portant sur un grand nombre d'individus ont permis de mieux connaître l'histoire naturelle de l'infection herpétique (NAHMIAS et coll., 80).

Sa fréquence est très grande : 30 à 100 % des adultes ont des anticorps anti-herpétiques selon leur condition socio-économique, les plus défavorisés étant les plus touchés.

Pour l'H.S.V.1, la primo-infection a lieu en général, entre 6-7 mois et 4-5 ans. Elle est le plus souvent inapparente ou faite de manifestations bénignes dans 90 à 95 % des cas. Environ 75 % des sujets infestés présentent à un moment ou l'autre de leur vie, une résurgence de l'infection, à l'occasion de facteurs déclenchants, qui se traduit par des manifestations cliniques variables. Les encéphalites de l'enfant apparaissant avant l'âge de 5 ans sont donc le plus souvent des manifestations primaires de l'infection herpétique.

Pour l'H.S.V.2, la primo-infection a lieu vers l'âge de 14-15 ans. Les résurgences sont également fréquentes mais les encéphalites herpétiques de type 2 chez l'enfant et l'adulte sont très rares.

C - MECANISMES DE DIFFUSION DU VIRUS VERS LE CERVEAU.

La porte d'entrée du virus dans l'organisme est probablement rhinopharyngée. Le virus pénètre par une lésion minime de la peau ou des muqueuses (éruption dentaire ou petits traumatismes de la muqueuse buccale, fréquents chez les nourrissons, qui portent tout à la bouche) (NEIMANN et coll., 81).

Mais les voies par lesquelles le virus atteint le système nerveux sont encore mal connues. Plusieurs voies sont possibles : hémotogène, nerveuse périphérique, olfactive et même lymphatique. Celle qui retient le plus de suffrages, mais sans pour autant exclure les autres voies, est la voie nerveuse par le nerf olfactif, ou neuroprobasie de LEVADITI, qui expliquerait bien l'atteinte fréquente du lobe temporal (17, 37, 81, 87).

D - NEUROPATHOLOGIE DES ENCEPHALITES HERPETIQUES

Parvenu dans le parenchyme cérébral, le virus herpétique contamine toutes les cellules : neuronales, gliales, méningées et épendymaires, entraînant des lésions importantes et bien codifiées : celles de l'encéphalite aiguë nécrosante, très particulières par la topographie et le groupement des lésions.

L'examen macroscopique est déjà très évocateur. Il permet de constater un OEDEME très fréquent, mais non constant, témoin des désordres immunitaires engendrés par l'infection herpétique, qui peut être généralisé ou localisé à un hémisphère et qui se traduit par une augmentation du poids du cerveau et parfois par un engagement temporal et/ou des amygdales cérébelleuses. Ce gonflement cérébral peut être si important que le cerveau peut saillir d'une brèche opératoire éventuelle (PONSOT, 88). Il permet de constater surtout la NECROSE, à prédominance corticale, dont le siège préférentiel et constant est la partie interne des lobes temporaux. A partir de cette zone, la nécrose peut s'étendre vers le reste du lobe temporal, ou vers les lobes frontaux, occipitaux. Les lésions de l'insula sont également constantes. Bien que souvent diffuses et bilatérales, les lésions ont néanmoins très souvent une tendance à être plus marquées sur un hémisphère.

A l'examen histologique, la nécrose des structures corticales est souvent complète. Moins marquée, elle permet de constater des lésions élémentaires variées, de type aigu. Elle peut diffuser sur la substance blanche voisine, mais reste relativement limitée. Elle s'accompagne de phénomènes vasculaires importants : oedème, flaqes hémorragiques. Elle est associée à une réaction gliale parfois intense : hyperplasie de la microflie, diffuse ou en nodules, images de neuronophagie, puis apparition de corps granulo-graisseux dans les formes évoluées, réaction astrocytaire, surtout dans la substance blanche au pourtour des foyers de nécrose.

Enfin, la nécrose s'accompagne d'une infiltration inflammatoire marquée. De nombreux lymphocytes, quelques plasmocytes, sont retrouvés dans la lepto-méninge en regard des foyers. Ils parsèment également le foyer lui-même, se condensent au pourtour des vaisseaux où ils se mêlent aux cellules gliales.

A ces lésions, s'associent de façon fréquente des inclusions intra-nucléaires de type A de COWDRY : inclusions homogènes, entourées d'un halo clair qui les sépare de la membrane nucléaire ; leur spécificité est discutée.

En fait, leur intérêt s'estompe devant la possibilité de mettre en évidence le virus herpétique en microscopie électronique en grand nombre dans certains noyaux, il se présente sous forme de particules de 875 à 900 Å, limitées par une capsule de forme arrondie ou mieux hexagonale, avec, habituellement, un nucléotide central. Sa mise en évidence est cependant inconstante. Pour augmenter les chances de les rencontrer, il semble que le prélèvement doive être effectué dans les dix premiers jours de l'encéphalite (BERGOUIGNAN et coll., 7).

Les techniques d'immunofluorescence spécifique ont permis aussi d'affirmer la nature herpétique des lésions de nécrose encéphalique. Elles ont l'avantage de donner un résultat très rapidement (quelques heures) (PIERSON et coll., 87).

4 - ASPECTS CLINIQUES DES ENCEPHALITES HERPETIQUES DU NOURRISSON

A - FACTEURS FAVORISANTS

L'encéphalite herpétique n'a pas de prédominance saisonnière et n'a pas de tendance épidémique. Il n'y a pas de prédominance suivant le sexe.

Ainsi, dans la très grande majorité des cas, l'encéphalite herpétique apparaît chez des sujets jusque là tout à fait normaux.

Le seul facteur qui prédispose incontestablement à de telles affections est un déficit de l'immunité cellulaire, qu'il soit congénital ou acquis (PONSOT 88).

B - CLINIQUE

Il est fréquent d'observer des manifestations préliminaires, pouvant rester isolées pendant un à huit jours, sous forme d'infection des voies respiratoires supérieures surtout, mais aussi sous forme de troubles digestifs, de céphalées, de fièvre, de malaise général avec somnolence (17, 81, 87, 88, 95).

Le début est toujours brutal, faisant suite aux manifestations préliminaires ou survenant chez un enfant en pleine santé, par des signes neurologiques : crises convulsives, état de mal, coma d'apparition brutale isolé ou associé aux convulsions. Il faut noter que la fièvre est constante et souvent élevée et les convulsions et les troubles de conscience très fréquents au début (53, 95).

Très vite, se constitue le tableau clinique habituel qui n'a guère subi de modifications depuis 1955 : c'est celui d'une méningo-encéphalite aiguë caractérisée par :

- des signes généraux souvent impressionnants, dominés par une fièvre élevée, accompagnée souvent de troubles neuro-végétatifs inquiétants, labilité tensionnelle, bradycardie, troubles respiratoires imposant parfois le recours à des moyens de réanimation et indiquant la gravité de l'atteinte cérébrale,
- un syndrome méningé avec céphalées, raideur de nuque et parfois vomissements, syndrome assez rarement présent chez le nourrisson,
- un syndrome encéphalitique avec troubles de conscience allant de la somnolence au coma profond, crises comitiales toujours présentes, subintrantes, rebelles à toute thérapeutique, souvent unilatérales, aggravant encore le trouble de conscience, troubles moteurs à type de monoplégie, hémiparésie, troubles sensitifs (paresthésies), troubles du tonus qui peut être augmenté ou diminué, modifications des réflexes ostéo-tendineux (hyperréflexie ou aréflexie), signe de Babinski, mouvements anormaux à type de tremblements, clonies, mouvements choréiformes, paralysie des nerfs crâniens (paralysie faciale périphérique, paralysie vélopalatine, strabisme, diplopie). Très caractéristique est l'existence de signes neurologiques en foyer, témoignant d'une atteinte cérébrale unilatérale (7, 44, 53, 58, 84, 88, 95).

- Les lésions cutanées à type d'herpès labial ou nasal sont tardives ou absentes. Par contre, la présence d'une telle lésion dans l'entourage du malade a une grande valeur de diagnostic (84).

Mais ces signes sont souvent trompeurs, évoquant très souvent une affection neurochirurgicale que les examens complémentaires n'infirmement pas toujours (4, 7, 87, 88, 95).

5 - FORMES CLINIQUES

BERGOUIGNAN et coll. (7) en individualisent trois formes :

A - FORME MENINGO-ENCEPHALITIQUE AIGUE

Elle représente la forme typique, caractérisée par un tableau d'hyperpyrexie avec confusion, puis coma, entrecoupé de manifestations comitiales, et aboutissant à la mort en huit à quinze jours ou laissant de lourdes séquelles cérébrales.

B - FORME PROLONGEE

Elle débute comme la précédente, mais en quatre à six semaines, il se produit une rémission des signes généraux, une stabilisation du syndrome neuropsychiatrique, une normalisation plus ou moins complète du L.C.R. : c'est la phase marastique prolongée qui peut finir par aboutir à la mort, tardivement.

C - FORME NEUROCHIRURGICALE

Elle est très fréquente. Tout oriente vers un processus expansif intra-crânien. L'intervention permet de redresser le diagnostic et de pratiquer la biopsie.

6 - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A - LE FOND D'OEIL

Dans la moitié des cas environ, il montre un oedème papillaire (53, 88).

B - ETUDE DU L.C.R.

Il est habituellement clair et souvent hypertendu.

- CYTOLOGIE. La pléiocytose est habituelle mais d'importance variable. Elle peut manquer au début et parfois ne jamais apparaître. Le nombre des éléments est compris en moyenne entre 15 et 500 par millimètre-cube. Il s'agit en général de lymphocytes mais une réaction à polynucléaires n'est pas exceptionnelle (7, 17, 84, 88).

La présence d'hématies n'est pas rare et aurait une certaine valeur diagnostique. Elle pourrait s'expliquer par la nécrose hémorragique du tissu cérébral (PONSOT, 88), (LEIDER et coll., 66).

- La GLYCORACHIE est normale dans la majorité des cas. Elle est très rarement abaissée (58, 88).
- La PROTEINORACHIE est très souvent élevée dès le début ou après un délai de quelques jours parfois. Rarement inférieure à 0,50 gramme par litre, le plus souvent elle est comprise entre 0,50 et 2 grammes par litre.
- Les GAMMAGLOBULINES sont très souvent augmentées et ont un fractionnement spécifique oligoclonal. Cette augmentation des gammaglobulines peut se voir même en cas de protéinorachie normale. Elle peut être retardée par rapport au début de la maladie et persister plusieurs mois.

C - ELECTROENCEPHALOGRAMME - ECHOENCEPHALOGRAMME.

C'est en 1955 que VAN BOGAERT, RADERMECKER et DEVOS (101) découvrirent l'importance de l'E.E.G., dans le diagnostic de l'encéphalite herpétique. Un peu délaissée par la suite, l'étude des aspects E.E.G., particuliers de cette maladie fut ensuite reprise par VINCENT et coll. (102) en 1969. Ils démontrèrent ainsi, avec d'autres équipes, que l'E.E.G., par la mise en évidence d'activités périodiques courtes et d'expression localisée, est un examen de première importance dans le diagnostic des E.A.N. Ce paragraphe sera développé plus loin.

L'échoencéphalogramme est parfois dévié de façon importante (5 à 10 mm), témoin d'un oedème important à prédominance unilatérale, s'accordant avec les formes pseudo-tumorales. COURBE-MICHOLLET (30) en fait un élément déterminant dans la décision d'une éventuelle intervention décompressive.

D - EXPLORATIONS NEURORADIOLOGIQUES ET ISOTOPIQUES

a - Artériographie carotidienne.

Elle peut révéler un déplacement modéré des vaisseaux : soulèvement de l'artère sylvienne (RADERMECKER, 90), débord de l'artère pericalléuse et soulèvement des veines cérébrales moyennes (GACHES et ARFEL, 43).

En fait, l'artériographie précoce ne montre pas de déplacement et infirme généralement l'hypothèse du processus expansif. Parfois, elle induit en erreur et fait confier le malade au neurochirurgien qui redresse le diagnostic (PIERSON et coll., 87), (GACHES et LEBEAU, 44).

b - Scintigraphie cérébrale.

Elle renforce le masque neurochirurgical en montrant, de profil, un foyer d'hyperfixation bien limité (BALFOUR et coll., 4) et de face, ce foyer est superficiel, évoquant un hémātome sous-dural. Ce foyer d'hyperfixation peut être retardé par rapport au début de la maladie (RADCLIFFE, 89).

c - Scanner

La tomодensitométrie (T.D.M.) représente une nouvelle approche dans le diagnostic des encéphalites herpétiques. Cet examen apparaît comme indispensable au diagnostic et au pronostic de cette affection. S'il est mis en corrélation avec les autres examens (E.E.G., biologie du L.C.R. et immunologie). D'autre part, il oriente le choix optimal du lieu de biopsie cérébrale en urgence dès que l'étiologie est soupçonnée (BUGE et coll., 15).

Ce paragraphe sera également développé plus loin.

E - REACTIONS SEROLOGIQUES

Contrairement à l'adulte où la valeur du taux des anticorps peut être discutée du fait du très grand nombre de sujets préalablement infectés, chez le nourrisson, les réactions sérologiques sont très utiles au diagnostic puisqu'il s'agit le plus souvent d'une primo-infection. Seulement on ne peut attendre l'élévation du taux des anticorps pour porter le diagnostic qui serait alors trop tardif pour espérer une guérison (PIERSON et coll., 87).

La présence de ces anticorps dans le L.C.R. est plus rare que dans le sérum et elle est également trop tardive (44, 80). Plusieurs méthodes permettent de montrer que les anticorps sont bien fabriqués localement au niveau du système nerveux central, prouvant ainsi la responsabilité de l'H.S.V. dans le déclenchement de l'encéphalite.

Ainsi, la comparaison du rapport sérum sur L.C.R. d'un type donné d'anticorps anti-herpétiques avec un rapport sérum sur L.C.R. d'un même type d'anticorps, établie sur les mêmes échantillons mais pour d'autres virus (rougeole, rubéole), peut montrer, dès le premier dosage, que les anticorps antiherpétiques du L.C.R. sont bien synthétisés par le système nerveux et non transmis de façon passive (PONSOT, 87). L'emploi de cette méthode est problématique dans le cas de nourrissons n'étant pas vaccinés et n'ayant pas eu ce genre de maladie. De toute façon, chez le nourrisson, la sérologie donne un résultat trop tardif, après lequel il ne faut pas attendre pour porter le diagnostic, mais qui garde toute sa valeur puisqu'il permet d'affirmer la nature herpétique de l'affection.

F - ISOLEMENT DU VIRUS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

C'est la seule façon, avec la sérologie, d'affirmer le diagnostic étiologique et son intérêt réside dans le fait que ses résultats sont plus précoces.

L'isolement du virus peut être tenté à partir du culot de centrifugation provenant du L.C.R. ou du liquide ventriculaire, et surtout à partir d'un fragment de parenchyme cérébral obtenu par biopsie. Les méthodes employées sont la mise en culture (culture sur lit cellulaire, dite par imposition) et le microscope électronique.

Dans le L.C.R., l'isolement est difficile car le virus herpétique s'y conserve mal et sa présence est de courte durée (Neimann et coll. (81)). En conséquence, si un résultat positif garde toute sa valeur, un résultat négatif n'a pas de signification.

Dans le liquide ventriculaire, cet isolement a été réussi chez un nourrisson de six mois par Franck et Tucker (41) qui posent la question de la valeur de cette méthode par rapport à la biopsie cérébrale et l'isolement du virus dans le L.C.R.

La biopsie cérébrale représente pour la majorité des auteurs, tout au moins chez l'enfant et l'adulte, l'examen indispensable au diagnostic (2, 7, 17, 44, 84, 105, 106). Ce serait un examen sans grand risque quand il est pratiqué par un neurochirurgien entraîné (Chang, 21). Wolman et Longson (106). Par contre, on ne sait pas si elle est sans danger dans les encéphalites non herpétiques (Farfor (40), Whitley et coll. (105)). Mais la présence du virus herpétique dans le parenchyme cérébral est éphémère, au cours d'une phase de cytovirose dont nous ne connaissons pas les limites exactes, dans la première quinzaine de la maladie. La biopsie cérébrale doit donc être précoce si on veut observer ce qu'elle peut montrer de plus caractéristique (Bergouignan et coll. (7), Pierson et coll. (87)). D'autre part, si elle n'est pas faite sur le foyer d'invasion, elle a toute chance d'être normale (Johnson et coll. (59), Gaches et Le Beau (44)). Ainsi, elle doit être faite le plus tôt possible, mais il faut attendre d'avoir des signes cliniques et paracliniques (scanner) de localisation avant de la demander (40, 106).

De ce fait, le choix du moment de la biopsie cérébrale est toujours un cas particulier selon le malade. Cependant, pour toutes les raisons énoncées ci-dessus, il faut garder à l'esprit que, même faite à bon escient, elle n'est positive qu'une fois sur deux (Chang, 21) et donc qu'une biopsie cérébrale négative ne permet pas de réfuter le diagnostic évoqué.

Ainsi, nous avons résumé dans le paragraphe précédent, l'ensemble des arguments énoncés dans la littérature. Mais en reprenant un à un les articles en notre possession, nous avons été frappés par le fait que la plupart des auteurs ne présentent que des cas de méningo-encéphalite herpétique survenus chez des adolescents ou des adultes. Nous n'avons retrouvé que treize observations de nourrissons, et sur ces treize cas, la biopsie cérébrale n'a été faite que deux fois (22, 41, 54, 87, 106). Il semble donc que ce soit un geste exceptionnel chez le nourrisson.

De toute façon, comme le rappelle Thomson (100), si on veut attendre quelque bienfait du traitement, le diagnostic doit être très précoce, pendant les premières 48 heures si possible, et la principale difficulté est que beaucoup de malades n'ont alors pas encore de signes suffisants permettant la biopsie cérébrale.

La biopsie cérébrale pratiquée, le fragment de tissu cérébral obtenu est étudié de trois façons :

- recherche du virus au microscope électronique, ce qui demande une quinzaine de jours,
- mise en culture, ce qui donne un résultat en quelques jours,
- étude en immuno-fluorescence spécifique, qui renseigne en quelques heures.

G - MISE EN EVIDENCE DES ANTIGENES SPECIFIQUES DE L'INFECTION HERPETIQUE

Elle fait appel à plusieurs méthodes :

a - L'immuno-fluorescence spécifique

Elle consiste à rechercher une fluorescence marquée, en mettant en présence des immuns sérums spécifiques avec le prélèvement, cette fluorescence disparaissant lors de l'adjonction à la préparation d'anticorps spécifiques anti-herpétiques. C'est un examen précieux, car il donne un résultat rapidement, en quelques heures, et qui, en cas de positivité, a une valeur d'orientation du diagnostic importante, les faux positifs étant très rares quand l'examen est effectué par un biologiste entraîné. Par contre, les faux négatifs sont fréquents et ne permettent aucune conclusion.

Cette recherche doit être faite sur le L.C.R. (voire le liquide ventriculaire) du malade, dès les premiers jours de la maladie et, en cas de négativité, répétée tous les jours les 8 premiers jours. C'est un examen fiable si toutes les étapes de sa réalisation sont respectées : prélèvement du L.C.R. sur un tube en plastique et non en verre, tube qui doit être apporté le plus rapidement possible au laboratoire, L.C.R. non souillé par une hémorragie de ponction, et enfin technique d'examen rigoureuse (Dayan et Stokes (32). Tout ceci, joint au passage éphémère du virus dans le L.C.R., ainsi qu'à une réaction cellulaire parfois insuffisante (inférieure à 100 éléments par millimètre-cube), explique les faux négatifs, peu nombreux pour Dayan et Stokes (32) qui ont réussi la mise en évidence d'un virus, par cette méthode, dans le L.C.R. de 22 patients sur 30 explorés, plus nombreux pour d'autres auteurs, en particulier pour Grumbach et coll. (49) qui n'ont réussi, chez le lapin, que dans 5 cas sur 20, et uniquement du 3ème au 7ème jour après l'infection cornéenne.

Elle doit également être tentée sur les fragments de parenchyme cérébral obtenus par biopsie. Rappelons à cet effet qu'il est préférable de ne pas inclure le prélèvement dans la paraffine. Là encore, un résultat négatif n'a pas de valeur alors qu'un résultat positif, s'il ne suffit pas à affirmer à lui seul le diagnostic, a une haute valeur d'orientation.

b - Autres méthodes

Devant le besoin pressant de techniques visant à détecter l'encéphalite herpétique précocement, certaines équipes de chercheurs se sont lancées sur d'autres voies. De récents travaux se concentrent sur la détection d'enzymes induits par l'H.S.V., ou d'antigènes H.S.V. spécifiques dans le L.C.R., mais ils n'ont pas dépassé le stade expérimental pour le moment (Mac Intosh et coll. (74). De même des résultats préliminaires ont été publiés sur une méthode prometteuse visant à mettre en évidence des glycoprotéines produites par les infections à H.S.V., par des techniques radio-immunologiques. Ainsi, chez huit patients à biopsie cérébrale positive, cette protéine était présente alors qu'elle n'a pas été mise en évidence dans le L.C.R. de sept patients à biopsie cérébrale négative (Kaplan, 62).

7 - TRAITEMENT

A - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Il a une importance fondamentale et a fait la preuve de son efficacité. Il comprend les soins de nursing, les mesures nutritionnelles, la correction des troubles hydro-électrolytiques, le traitement des crises convulsives qui est souvent très décevant, la lutte contre l'hyperthermie, la réanimation cardio-pulmonaire. Le plus souvent, la gravité des signes impose l'admission en unité de soins intensifs (17, 88).

Wolman et Longson (106) insistent sur le contrôle de l'oedème cérébral à "n'importe quel prix". Pour cela, nous disposons des solutés hypertoniques (Mannitol), dont l'action est rapide et certaine, des corticoïdes (Dexaméthasone à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour), dont l'emploi est très controversé (Gaches et Le Beau, 44, Longson et coll. (73), Nahmias et coll. (80) et dont l'administration doit être impérativement couverte par un traitement antiviral efficace (Eggers et coll. (36), de la décompression chirurgicale qui est généralement faite au moment de la biopsie (Taber et coll. (99), Cappel et coll. (17), et de l'hyperventilation quand le malade est sous ventilation assistée.

On tend actuellement à une surveillance constante de la pression intracrânienne (monitoring) pour traiter, dès le début et au bon moment, toute augmentation de pression avec une perfusion de Mannitol dont le débit est réglé par les chiffres de la tension intra-crânienne.

B - TRAITEMENT SPECIFIQUE - LES ANTIVIRAUX

Trois analogues des pyrimidines sont employés : le 5-iodo-2-déoxyuridine (Iduviran), le Cytosine arabinoside (1-bêta-alpha-arabinofuranosyl-cytosine ou Aracytine ou Ara-C) et l'Adénine Arabinoside (9-bêta-D-arabinofuranosyl-adenine ou Vidarabine ou Aracytine ou Ara-A).

a - Le 5-iodo-2-déoxyuridine ou Iduviran

Il fut longtemps employé car c'était le seul médicament supposé actif sur le virus herpétique. Son emploi, dans le cadre du traitement de l'encéphalite herpétique, connut son déclin à partir des premiers essais de l'Aracytine en 1970 par Juel-Jensen (61) et surtout par la publication d'une étude du Boston Interhospital V.D.G. en 1975 (12) qui conclut à un rapport efficacité sur toxicité inacceptable et par les travaux de Griffith (48), la même année, sur des souris, qui montrent l'absence totale d'action de l'Iduviran sur la replication virale.

b - L'Aracytine

Il a remplacé l'Iduviran, mais il s'agit toujours d'une drogue toxique, en particulier sur l'immunité et sur la moëlle (1, 2, 12, 47, 55). Griffith (47) en 1975, l'a également expérimenté chez le souris où il n'a pas influencé l'issue fatale et a entraîné une suppression initiale mais temporaire de la replication virale à un niveau plus élevé que chez les animaux non traités, et ce pour une toxicité non négligeable. Alford et Whitley (2) pensent qu'il n'est pas évident que cette drogue soit efficace dans aucune infection herpétique chez l'homme et que, du fait de sa toxicité, ce n'est pas un bon traitement sauf si on y associe, en abaissant alors les doses bien au-dessous de celles préconisées, une autre thérapeutique synergique.

c - La Vidarabine

Actuellement, elle représente pour la majorité des auteurs le traitement de l'encéphalite herpétique. C'est un nucléoside purique qui présente, *in vitro* et *in vivo*, une activité antivirale contre le virus herpès simplex, le virus du zona-varicelle et le virus de la variole (3, 16, 23, 24, 25, 26, 29, 33, 40, 60, 61, 76, 99, 104, 105, 106).

Griffith (47) dans ses expériences chez le souriceau, atteint d'encéphalite herpétique expérimentale, a montré son efficacité en assurant la survie de la majorité des animaux traités et par la disparition progressive de la quantité de virus dans le cerveau de ces animaux, jusqu'à un taux indétectable à partir du huitième jour de traitement, et ce pour une toxicité minime.

Whitley et coll. (105), dans une étude en double-aveugle, sur 50 patients dont 28 à biopsie cérébrale positive et 22 à biopsie cérébrale négative, ont montré la réelle efficacité de cette drogue qui fut administrée à la dose de 15 milligrammes par kilogramme et par jour pendant 5 jours chez les sujets à biopsie négative et 10 jours chez ceux à biopsie positive. Dans ce dernier groupe, l'Ara-A a fait baisser le taux de mortalité de 70 à 28 % et a fait augmenter le taux de survivants avec peu ou pas de séquelles de 20 à 40 %. Par contre, dans le groupe à biopsie négative, il n'y a pas eu de différence significative entre les sujets traités et les non traités. Mais le point important réside dans le fait que la drogue doit être administrée le plus tôt possible, avant l'apparition du coma, dès que la biopsie est faite, sans en attendre le résultat.

ETAT DE CONSCIENCE AU DEBUT DU TRAITEMENT	TAUX DE MORTALITE	ARA-A	PLACEBO
SOMNOLENCE		0 %	24 %
SEMI-COMA		25 %	100 %
COMA		54 % mais 46 % de séquelles sévères	100 %

De même, il n'a pas été noté de toxicité aiguë du traitement aux doses utilisées, ce qui rejoint les travaux de Lepage et coll. (67), de Ross et coll. (92) et de Lauter et coll. (65).

L'élimination est rapide et rénale. La drogue pénètre la majorité des organes et franchit la barrière hémato-méningée. Il faut donc adapter la dose en fonction de l'état du rein (Alford et coll. (2), Barclay (6)).

Le mode d'administration est la perfusion lente en 12 à 24 heures. Mais la Vidarabine est peu hydrosoluble et oblige donc à administrer une grande quantité de liquide (par exemple, il faut un litre et demie de soluté de perfusion pour administrer 15 mg/kg/jour, chez un homme de 68 kg) ce qui pose un problème chez des malades qui sont déjà menacés par une hypertension intra-crânienne et chez lesquels il faut donc faire une restriction liquidienne (Check (23), Whitley et coll. (105), Mauch (75)).

- d - Un nouvel agent antiviral, n'appartenant pas à la même classe thérapeutique que les trois précédents, est en cours d'expérimentation. Il s'agit de l'Acyclovir ou 9 (2-hydroxyethoxymethyl) guanine, appelé aussi Acycloguanosine. Ses mécanismes d'action ne sont encore que partiellement connus. Il agit sur la guanine au lieu de la thymidine comme c'est le cas pour les autres antiviraux. Il a été expérimenté chez l'homme par Selby et coll. (96) chez vingt-trois cancéreux atteints d'infections herpétiques diverses. Les résultats sont prometteurs, cette drogue associant une réelle activité antivirale, d'autant plus importante que le traitement a été plus précoce, à une absence de toxicité apparente pour le moment. Les doses ont été de 5 mg/kg toutes les 8 heures administrées par injection intraveineuse lente (2 minutes pendant 5 jours). L'élimination est rénale et la dose est fonction de l'état rénal.

C - AUTRES TRAITEMENTS

Certaines équipes médicales n'utilisent pas des antiviraux et traitent l'encéphalite herpétique par d'autres moyens :

- a - GACHES et LE BEAU (44) préconisent le traitement neurochirurgical, qui sera d'autant plus efficace qu'entrepris plus tôt. Quand la localisation est temporale, cas habituel, on fait l'ablation de la plus grande partie du foyer infectieux. Du point de vue séquelles, l'excérèse ne doit pas dépasser le tiers antérieur du lobe. Pour enrayer le développement de l'hypertension intra-crânienne, il est très important de faire l'ablation du lobe en dedans jusqu'à l'uncus compris. Si la localisation initiale est pariéto-rolandique, le pronostic est naturellement plus mauvais du fait d'une excérèse plus limitée. Le diagnostic est posé surtout par l'électroencéphalogramme et un facteur de bon pronostic est représenté par une artériographie carotidienne normale.

- b - BUGE et coll. (15) utilisent l'Isoprinoside qui se comporte essentiellement comme un stimulant de l'immunité cellulaire, sans effet pharmacologique toxique connu actuellement. Il s'agit d'un potentialisateur de l'interféron, d'un puissant stimulant des lymphocytes T, essentiellement et plus accessoirement des lymphocytes B. Les propriétés antivirales directes de cette drogue sont probables mais d'importance discutée. La posologie est de 100 à 200 mg/kg/jour administrée per os pendant souvent plusieurs semaines à plusieurs mois sur un mode discontinu. Ils présentent sept cas personnels dont deux décès, quatre guéris sans séquelles neurologiques et un guéri avec séquelles neurologiques importantes.
- c - CAPPEL et coll. (17) en 1972, préconisent l'association Ara-C et L-Asparginase, association qui présente in vitro une activité antivirale synergique sur HSV₁ et HSV₂ et le virus vaccinal. In vitro, la L-Asparginase inhibe les effets cytopathogènes produits par le virus herpétique.

Au su des paragraphes précédents, il apparaît que le traitement de la méningo-encéphalite herpétique n'est pas codifié. Il semble que le meilleur traitement actuel est représenté par le VIRA-A mais que l'avenir soit à l'association de deux drogues : le VIRA-A et l'ACYCLOVIR.

Nous disposons donc enfin de drogues actives sur le HSV, mais cela ne simplifie en rien la tâche du clinicien. En effet, nous ne pouvons demander à ces médicaments de guérir un encéphale rongé par la nécrose et il faut donc les administrer avant que le virus n'ait engendré des lésions cérébrales irréversibles, c'est-à-dire, le plus souvent, dans les 48 heures qui suivent la première convulsion, pour avoir une chance d'assurer à ces malades une survie de bonne qualité.

PRESENTATION DE NOS OBSERVATIONS

- 1 - OBSERVATION NUMERO 1 : PL... ISABELLE 23 mois.
- 2 - OBSERVATION NUMERO 2 : SA... NICOLAS 2 mois et demie.
- 3 - OBSERVATION NUMERO 3 : HA... CHOUCRI 12 mois.
- 4 - OBSERVATION NUMERO 4 : DA... CHRISTELLE 5 mois.

1 - OBSERVATION NUMERO 1 : PL... ISABELLE' 23 MOIS.

Premier enfant de parents en bonne santé, PL. Isabelle est née le 22 Mars 1976 après une grossesse et un accouchement normaux. Poids de naissance : 2800 grammes. Le développement psycho-moteur est normal. Elle a reçu ses vaccins DT Coq. + Polio. en 1977, n'a pas eu le BCG. Il n'y a pas d'antécédents notables.

a - Histoire de la maladie

Elle débute le 19 Février 1978 par une rhinopharyngite fébrile avec vomissements.

Le 20 Février 1978 (J₁), l'enfant convulse au cabinet du médecin traitant : il s'agit de clonies du membre inférieur droit avec révulsion oculaire et mousse aux lèvres, pendant une demi-heure. Le médecin lui injecte 4 cg en intra-musculaire de GARDENAL et lui prescrit HICONCIL, PRIMPERAN, CATALGINE et PHENOBARBITAL.

Le 21 Février 1978 (J₂), les convulsions reprennent sur le même mode mais sans hyperthermie. Le médecin traitant réinjecte 4 cg de GARDENAL et adresse aussitôt Isabelle à l'Hôpital DEBROUSSE dans le Service du Professeur LARBRE. Elle mesure alors 83 centimètres pour un poids de 9 900 grammes, périmètre crânien 47 centimètres et périmètre thoracique 45,5 centimètres. Isabelle a 23 mois.

A l'entrée, l'enfant fait mauvaise impression : elle est grognon, a les yeux cernés et est somnolente. La température est à 36°8. L'examen neurologique découvre une parésie du membre supérieur droit avec contraction de la main et pouce dans la paume. Il n'y a pas d'atteinte des paires crâniennes. La marche est possible mais difficile. Il n'y a pas de signes méningés. Le traitement est symptomatique avec TOTAPEN, 4 fois 300 mg, ASPEGIC, DILANTIN, 3 fois 20 mg, RIVOTRIL, 2 mg en perfusion continue. Malgré cela, tous les signes vont très rapidement s'aggraver tandis que les crises convulsives se répètent à un rythme rapide.

Les premiers examens de laboratoire sont normaux (numération globulaire, formule leucocytaire et ionogramme sanguin). La ponction lombaire montre un liquide d'aspect clair, contenant 24 éléments blancs par millimètre-cube, 0,20 gramme par litre de protéinorachie et 0,58 gramme par litre de glycorachie.

Les radiographies du crâne ainsi que la transillumination crânienne sont normales.

Le 22 Février 1978 (J₃), Isabelle est vue par le Professeur LARBRE à dix heures trente : elle est comateuse, avec une hémiplégie droite complète, en état de mal convulsif larvé avec des secousses musculaires au niveau de la main droite et des secousses nystagmiformes des globes oculaires. Le regard est en permanence tourné vers la gauche. On évoque alors en priorité les diagnostics d'encéphalite ou de thrombophlébite cérébrale, celui de processus expansif intra-cérébral semblant moins probable malgré la notion d'un traumatisme crânien frontal (chute de son lit), sans perte de connaissance, survenu trois jours avant l'admission à l'hôpital.

L'électroencéphalogramme met en évidence une activité de base ample, globalement ralentie avec une activité critique quasi permanente qui semble prédominer, ou débiter, dans la région fronto-rolandique gauche, diffusant ensuite. On ne retient pas d'activité périodique.

L'échoencéphalogramme est en place et le fond d'oeil est normal.

L'enfant est alors adressée à l'Hôpital Neurologique pour une artériographie carotidienne gauche qui est normale. A son retour, à 22 heures, elle est admise dans le Service d'Urgence et de Réanimation du Docteur HARTEMANN. Elle est alors en coma complet P₅ R₅ D₂ V₁. Quatre heures plus tard, apparaît un début de collapsus avec tension artérielle à six, extrémités froides et augmentation du temps de recoloration, nécessitant une perfusion de plasma.

Le 23 Février 1978 (J₄) les convulsions persistent, cédant difficilement au VALIUM. La température est élevée à 39-40°C, contrastant avec une insuffisance de l'hémodynamique périphérique. Il n'y a pas de notion septique : tous les prélèvements et les hémocultures sont négatifs. On recherche une étiologie herpétique.

Le 24 Février 1978 (J₅), les troubles de conscience et la nécessité de doses importantes d'anticonvulsivants obligent à l'intubation et à la ventilation assistée. Le fond d'oeil est toujours normal.

Du 24 au 28 Février 1978 (J₅ à J₉), devant la persistance des convulsions et de l'hyperthermie, on met l'enfant, le 27 Février 1978 (J₈), au DILANTIN 10 mg/kg, au LARGACTIL 20 mg/jour et au SOLUMEDROL 24 mg/jour, ce qui fait céder les convulsions et normalise la température. Dans le même temps, Isabelle est toujours dans un coma profond (P₅ R₃ D₂ V₂) avec des troubles de l'hémodynamique inquiétants (chutes tensionnelles qui se normalisent spontanément), une mydriase bilatérale réactive, un électroencéphalogramme très perturbé et les 27 Février, 28 Février et 01 Mars (J₈-J₉-J₁₀), une déviation de l'échoencéphalogramme de gauche à droite de trois à quatre millimètres, ce qui oriente le diagnostic vers une formation expansive intra-crânienne et fait décider un examen tomодensitométrique le 02 Mars 1978 (J₁₁).

Le 01 Mars 1978 (J₁₀), reprise des convulsions qui sont généralisées malgré le traitement. Dans l'hypothèse d'un oedème cérébral, on rajoute au traitement du MANNITOL en perfusion.

Le 02 Mars 1978 (J₁₁), le scanner, pratiqué à l'Hôpital Neurologique par le Professeur DUQUESNEL, montre une hypodensité mal limitée en avant de la vallée sylvienne gauche, assez volumineuse, bordée d'un petit liseré également irrégulier, donnant un effet de lésion expansive, expliquant l'engagement ; il existe une vaste zone d'oedème sous-cortical en rapport avec la lésion, un oedème controlatéral avec des petites lésions non symétriques, diffuses. Tout ceci évoquant des ramollissements multiples, dont l'un prédomine en préfrontal gauche, ou des foyers d'inflammation.

Le 03 Mars 1978 (J₁₂), la ponction lombaire montre un liquide légèrement trouble, contenant de nombreux globules rouges intacts, 10 éléments blancs par millimètre-cube, 0,41gramme par litre de protéinorachie et 0,57 gramme par litre de glycorachie.

A partir du 04 Mars 1978 (J₁₃), on constate un léger mieux avec arrêt des convulsions et disparition des signes irritatifs. L'enfant est extubée et on allège son traitement en remplaçant le DILANTIN par du DY HYDAN per os à des doses progressivement décroissantes, et on introduit petit à petit le DEPAKINE, jusqu'à la dose de 50 mg par kilo et par jour. Les autres médicaments sont totalement arrêtés. Mais le bilan neurologique est catastrophique avec un coma réactif au bruit, à la lumière et au pincement, une hypotonie axiale (elle ne tient pas sa tête) et une hypertonie segmentaire (quadriplégie spastique), un nystagmus droit, des trémulations sans convulsions vraies, absence de déglutition spontanée et encombrement pharyngé.

Du point de vue étiologique, l'origine herpétique de l'encéphalite a été prouvée par la sérologie faite dans le sérum uniquement, avec des taux inférieurs à un huitième à J₂, qui montent à un cent-vingt-sixième à J₁₁ ; la recherche du virus dans le L.C.R. par immuno-fluorescence spécifique a été négative mais jugée sans valeur du fait de l'absence de réaction cellulaire.

Cette découverte tardive de l'étiologie, après neuf jours de coma profond, n'a pas entraîné de traitement spécifique, dans le Service du Docteur HARTEMANN, jugé inutile du fait du retard du diagnostic.

Ce traitement sera tenté en dernier recours, le 15 Mars 1978 (J₂₃), lors du retour du malade dans le service du Professeur LARBRE, avec 50 mg par mètre carré de surface corporelle pendant 5 jours de CYTOSINE-ARABINOSIDE. Au terme du traitement, on ne constata aucun effet sur les signes périphériques, ni toxicité importante du produit avec en particulier absence d'aplasie médullaire (sept jours après le début du traitement, les chiffres les plus bas constatés sont : globules rouges : 3 450 000 par millimètre-cube ; globules blancs : 4 100 par millimètre-cube ; plaquettes : 326 000 par millimètre-cube).

Le 23 Mars 1978 (J31), l'enfant est placée en maison spécialisée avec kinésithérapie et nursing intensif, et 400 mg de DEPAKINE comme traitement journalier.

Le 11 Avril 1978 (J50), elle revient dans le service du Professeur LARBRE, du fait de la reprise des convulsions, avec un examen neurologique inchangé. Le 14 Avril 1978 (J53), l'électroencéphalogramme montre qu'il n'y a plus d'activité électrique à gauche et qu'à droite le tracé est totalement désorganisé, formé essentiellement d'activités delta. Ensuite, les convulsions vont devenir subintrantes et la température va s'élever, sans cause infectieuse.

Le 30 Avril 1978 (J69), l'enfant décède. Il n'a pu y avoir de vérification anatomo-pathologique.

b - Conclusion

Méningoencéphalite herpétique chez un nourrisson de 23 mois, ayant entraîné la mort en 69 jours à partir du début des convulsions, confirmée uniquement par la sérologie positive dans le sérum uniquement. L'absence de signes spécifiques, tant biologiques qu'électroencéphalographiques, sont à l'origine du retard du diagnostic. Seul le scanner aurait pu mettre sur la voie plus précocement par des images de ramollissements multiples bilatéraux, plus importants à gauche.

2 - OBSERVATION NUMERO 2 : SA... NICOLAS - 2 MOIS ET DEMIE.

Deuxième enfant de parents en bonne santé, ayant une soeur de trois ans et demie en bonne santé également, SA... Nicolas est né le 12 Janvier 1978, après une grossesse et un accouchement sans problème. Poids de naissance à 3 370 grammes. Le développement psycho-moteur est normal, l'enfant souri à un mois, mais ne tient pas sa tête. Il n'a reçu aucun vaccin et a pris trois gouttes de STEROGYL par jour pendant un mois. Il existe une notion de contact avec une rougeole à l'âge de dix jours.

L'enfant est adressé le 26 mars 1978 (J1) à l'âge de deux mois et demie, par son médecin traitant, pour convulsions hémicorporelles droites subintrantes avec hémiparésie droite post-critique.

a - Histoire de la maladie

Le 25 Mars 1978, début des convulsions à 20 heures 30, au décours d'une rhinite évoluant depuis trois jours avec hyperthermie à 38-39°C. Le médecin traitant, qui le voit entre deux crises le 26 Mars 1978 (J₁), note une hémiparésie droite, une température à 38°2 et une fontanelle normotendue. Il lui injecte trois milligrammes de VALIUM en intra-musculaire. Les crises sont brèves (une à deux minutes) mais répétées et à fréquence importante : ce sont des clonies du membre supérieur droit, du membre inférieur droit et de la face, avec les yeux fixes, non réversibles. Entre chaque crise, l'enfant va bien, mange normalement. La mère note que l'hypotonie post-critique hémicorporelle droite régresse progressivement entre chaque crise.

Nicolas est admis le jour-même dans le service du Professeur JEUNE, à l'Hôpital DEBROUSSE. Il pèse alors 5 660 grammes pour une taille de 62 centimètres et un périmètre crânien de 39 centimètres.

A l'entrée, l'examen clinique est rassurant : la température est à 37°5, l'état général est bon, l'examen somatique est normal, l'examen neurologique ne trouve qu'une petite hypotonie axiale et segmentaire, l'absence de certains réflexes archaïques (marche et enjambement), il ne met pas en évidence de déficit moteur évident, les réflexes ostéotendineux sont obtenus et symétriques ; il n'y a pas de signes méningés. Les premiers examens sanguins sont normaux (numération glubulaire et formule leucocytaire, gaz du sang, bilan de coagulation, transaminases, ammoniémie) seul de ionogramme sanguin fait découvrir une hyponatrémie à 128 milli-équivalents par litre. La ponction lombaire par contre montre 160 éléments par millimètre-cube dont 55 % de mononucléés, une albuminorachie à 0,31 gramme par litre et une glycorachie à 0,53 gramme par litre.

Le 27 Mars 1978 (J₂), à 16 heures, Nicolas est muté dans le service d'Urgence et de Réanimation devant la persistance des crises convulsives et la détérioration progressive de l'état générale et de l'état de conscience : il est devenu grognon, ne veut plus manger, ne suit plus des yeux. La température est à 37°7, le rythme cardiaque à 170 et la tension artérielle à 8,5. Une deuxième ponction lombaire montre 170 éléments par millimètre-cube, dont 80 % de mononucléés, une protéinorachie à 0,40 gramme par litre et une glycorachie à 0,46 gramme par litre. La transillumination crânienne est négative, le fond d'oeil normal. La formule leucocytaire montre 11 000 globules blancs dont 66 % sont des polynucléaires. La répétition des crises qui restent brèves et pratiquement toujours localisées à l'hémicorps droit (parfois généralisées au début puis localisées à droite) nécessite le recours à des injections itératives de VALIUM et de RIVOTRIL qui font céder rapidement les convulsions sans empêcher leur réapparition, on note également une élévation progressive de la température jusqu'à 40°C.

Le 28 Mars 1978 (J₃), au matin, l'enfant est somnolent mais réactif. Le rythme respiratoire est régulier sans pause. Il existe une monoparésie brachiale droite, sans asymétrie pupillaire ni paralysie faciale. La température varie entre 38 et 39°C. L'électroencéphalogramme montre un infra-voltage et un ralentissement gauche, surtout net pendant le sommeil spontané. De plus, quelques rares signes irritatifs ont été observés à gauche. L'échoencéphalogramme n'a pu être réalisé.

On évoque alors deux diagnostics : soit une formation expansive intracérébrale (hypothèse qui est éliminée par un scanner, fait en urgence à l'Hôpital Neurologique par le Professeur DUQUESNEL, qui est strictement normal), soit une méningo-encéphalite virale, et plus paraticulièremment, herpétique sur le faisceau d'arguments suivants :

- d'abord sur l'aspect clinique de l'affection, avec un début brutal, au décours d'une affection rhino-pharyngée banale, par des convulsions uniquement hémicorporelles droites, avec atteinte progressive de la conscience,
- ensuite, sur la notion d'un herpès labial chez la mère huit jours auparavant, à la reprise de l'interrogatoire,
- et enfin, sur les données biologiques avec, à la ponction lombaire, une augmentation des éléments à 170 par millimètre-cube et une augmentation modérée de l'albuminorachie à 0,40 gramme par litre.

On demande alors en urgence au service de Virologie de l'Institut Pasteur (Docteur DENOYEL) une recherche du virus herpès dans le liquide céphalo-rachidien par immunofluorescence spécifique. La constatation d'une immunofluorescence spécifique très marquée des lymphocytes du L.C.R. et la forte diminution de cette fluorescence après mise en contact du L.C.R. avec des anticorps anti-herpès, plaident en faveur de la nature herpétique de cette méningo-encéphalite. On décide donc, sans plus tarder, d'instaurer un traitement spécifique par l'ARACYTINE (CYTOSINE ARABINOSIDE) à la dose de 5 milligrammes par kilogramme et par jour, en perfusions courtes de deux heures, pendant six jours, du 28 Mars 1978 (J₃) au 02 Avril 1978 (J₈), avec surveillance quotidienne de l'hémogramme et aseptie maximum en raison des risques d'aplasie médullaire. On adjoint à ce traitement, à titre antioedémateux uniquement, un gramme par kilogramme, quatre fois par jour, de MANNITOL à 20 %.

Le 29 Mars 1978 (J₄), l'état est inchangé. Les convulsions sont toujours aussi fréquentes. L'électroencéphalogramme montre un état de mal électrique gauche. L'échoencéphalogramme est en place. De plus, on note quelques rares pauses respiratoires.

Le 30 Mars 1978 (J₅), les convulsions cessent totalement après mise en route du traitement anti-comitial suivant : DILANTIN, 3 fois 15 mg par jour, RIVOTRIL, 0,2 mg par kilo et par jour, GARDENAL, 1 cg par kilo et par jour et MANNITOL à 20 %.

Le diagnostic étiologique est établi avec certitude grâce à l'isolement du virus herpes hominis de type 1 des prélèvements de gorge et de L.C.R. effectués à J₂.

Du point de vue état clinique, Nicolas est toujours somnolent, mais réactif ; l'hémiplégie droite persiste et l'autonomie respiratoire est bonne.

Le 31 Mars 1978 (J₆), on constate une nette amélioration de l'électroencéphalogramme qui ne montre qu'un tracé de somnolence réactive, avec disparition de l'activité critique. Le fond d'oeil est normal. Par contre, sur l'hémogramme apparaît une chute progressive des globules rouges et blancs, et des plaquettes, en relation certaine avec le traitement (de 3 700 000 à l'entrée, les globules rouges vont descendre jusqu'à 2 700 000 à J₁₈, c'est-à-dire, 15 jours après le début du traitement, de 9 400 à l'entrée, les globules blancs vont descendre jusqu'à 3 500 à J₇ pour revenir à un chiffre normal en 5 jours, quant aux plaquettes, leur chute est progressive pour atteindre 70 000 à J₂₁, suivie d'une remontée rapide).

Le 02 Avril 1978 (J₈), le traitement par l'ARA-C est arrêté. Ce jour, on note une petite épistaxis et un peu de sang dans la sonde gastrique.

Le 03 Avril 1978 (J₉), l'électroencéphalogramme est inchangé.

Le 05 Avril 1978 (J₁₁), le traitement anticonvulsivant est arrêté et le relai est pris par le DEPAKINE à la dose de 60 mg par kilo et par jour. La ponction lombaire est strictement normale. Les prélèvements bactériologiques trouvent un staphylocoque doré et l'enfant est mis à la PYOSTACINE.

Les jours suivants, on constate un réveil progressif avec une amélioration certaine de l'état de conscience. Le 11 Avril 1978 (J₁₇), la réalimentation est possible car l'enfant tète et déglutit, on obtient un sourire-réponse, il gazouille et suit des yeux. L'état neurologique est très amélioré : l'enfant commence à tenir sa tête un court instant et la monoplégie brachiale régresse. L'amélioration clinique va ensuite se poursuivre. Ainsi, le 26 Avril 1978 (J₃₂), l'enfant est bien éveillé. Il s'intéresse au milieu extérieur, suit des yeux et prend son boublier. Parallèlement, on note une amélioration du tonus axial, en particulier en suspension ventrale. Par contre, la tête est toujours imparfaitement tenue, l'hémi-parésie droite persiste avec quelques mouvements possibles cependant. Au membre inférieur droit, on note une hypotonie avec hyperréflexivité qui n'existait pas auparavant.

Le 28 Avril 1978 (J₃₄), l'enfant est rendu à ses parents comme seul traitement 300 mg par jour de DEPAKINE et kinésie intensive.

Ensuite, Nicolas est suivi régulièrement en consultation par le Docteur FEIT. Il le revoit le 1er Juin 1978 à l'âge de 5 mois et demie en nette amélioration : l'enfant se porte bien, mange bien, est vigoureux et éveillé. Il n'a plus de trouble du tonus et commence à s'asseoir. Par contre, il persiste toujours une hémi-parésie droite, pratiquement invisible au membre inférieur mis à part une hyperréflexivité. Au membre supérieur, le trouble de mobilité est évident, l'enfant ne se servant pas de son membre, le pouce étant dans la paume. L'électroencéphalogramme du jour montre une baisse de l'activité électrique gauche.

Par la suite, le développement staturo-pondéral et psychique va se poursuivre normalement. L'hémi-parésie droite se stabilise et au fil des consultations, on constate une cassure de la courbe du périmètre crânien avec moins une déviation standard et demie en Décembre 1978 et moins deux déviations standard en Juillet 1979.

On a également la surprise de découvrir au scanner du 04 Décembre 1978 (donc 9 mois après l'épisode aigu) "... une volumineuse lésion, non modifiée par l'injection intraveineuse de produit de contraste, siégeant dans la région temporale gauche, remontant assez haut vers la corticalité, entourée d'une petite zone hypodense, et dont les chiffres de densité sont très évocateurs d'une calcification. Il existe en regard, une discrète dilatation du ventricule latéral, la vallée sylvienne est élargie du côté gauche et la calcification du plexus choroïde est légèrement attirée. L'ensemble de ces signes est plutôt en faveur d'une image séquellaire d'un ramollissement partiellement calcifié..." (Prof. Agrégé J. DUQUESNEL, Service Radiologie, Hôpital Neurologique).

Au dernier examen du 30 Août 1979 (16 mois après l'épisode aigu), Nicolas est âgé de 19 mois, pèse 11 470 grammes pour une taille de 81,5 centimètres et un périmètre crânien à 46 centimètres. Le Docteur Feit note un développement staturo-pondéral normal, l'enfant a bon appétit et n'a pas été malade. Il prend toujours 400 mg par jour de DEPAKINE et du STEROGYL. L'électroencéphalogramme montre une activité électrique gauche toujours un peu diminuée et quelques signes irritatifs dans la région rolandique gauche. L'enfant est bien éveillé, a un bon langage pour l'âge et s'assoit bien. Du point de vue hémiparésie droite, au membre supérieur, l'épaule est bien mobile avec possibilité de mouvements d'adduction et de rotation externe. Le coude peut fléchir mais la main est inutilisée, avec absence de préhension et de mouvement de balayage. Le pouce est dans la paume en permanence. Aux membres inférieurs, la station debout est acquise, la marche possible (quelques pas) avec des chaussures montantes. Toutefois, il jette son membre inférieur droit et marche sur la pointe des pieds avec rotation externe. A l'examen du membre inférieur droit, le pied est en début d'équin avec petite rétraction et hypertonie de la flexion du pied. Par contre, le membre est plutôt hypotonique, surtout à la manoeuvre talon-fesse. Il n'y a pas d'amyotrophie. Les réflexes ostéo-tendineux sont moins vifs qu'à gauche et il existe un signe de Babinski à droite. Il n'y a pas de troubles de la sensibilité.

Le même traitement et la même surveillance sont maintenus. Un nouvel examen au SCANNER est prévu pour 1980.

b - Conclusion

Méningo-encéphalite herpétique chez un nourrisson de deux mois et demie, suspectée dès le début par l'aspect clinique et biologique (L.C.R.) de l'affection et par la notion, retrouvée à l'interrogatoire, d'un herpès labial chez la mère huit jours avant le début des convulsions. Le diagnostic positif a été établi avec certitude par la découverte dans le L.C.R. d'une immunofluorescence spécifique très marquée, suivie quelques jours plus tard de l'isolement d'un virus herpès simplex de type 1 dans le L.C.R. et dans la gorge. Le scanner qui était tout à fait normal juste avant l'institution du traitement, apportait un élément de bon pronostic. Il n'a jamais été trouvé de signes électroencéphalographiques spécifiques à cette affection. Après un traitement à l'ARACYTINE à la dose de 5 mg par kilo et par jour pendant 5 jours, débuté à J₃, l'enfant n'étant que somnolent, l'évolution s'est faite vers la guérison avec des séquelles sous forme d'une hémiparésie droite surtout marquée au membre supérieur et une chute progressive de la courbe du périmètre crânien qui était à -2 DS au dernier examen. Un nouvel examen au scanner, réalisé 9 mois après l'épisode aigu, a fait découvrir une volumineuse lésion calcifiée du lobe temporal gauche.

3 - OBSERVATION NUMERO 3 - H.A.... CHOUCRI - 12 mois

Quatrième enfant de parents en bonne santé (frères et soeurs en bonne santé également), HA... Choucri est né le 21/09/1977 après une grossesse et un accouchement à terme normaux. Poids de naissance : 3140 grammes. Son développement psycho-moteur est normal, l'enfant tenant assis à huit mois et demie. Dans ses antécédents personnels, on note des rhino-pharyngites fréquentes depuis l'âge de un mois, et une cassure de la courbe de poids dès le sixième mois. Il a reçu ses trois injections de vaccin DT Coq + Polio début 1978 et la dernière cuti-réaction faite le 03/06/1978 était négative.

1 - Histoire de la maladie

L'enfant est adressé le 01/10/1978 (J₂) à l'âge de douze mois, dans le Service du Professeur Jeune, pour convulsions hyperthermiques évoluant depuis 24 heures, à prédominance droite, l'hyperthermie ayant été négligée par les parents. IL pèse alors 7500 grammes.

A l'entrée, l'examen retrouve une rhinopharyngite avec stomatite, très certainement à l'origine de la température qui est à 39°C. Le reste de l'examen est normal, en particulier neurologique avec absence de signes méningés. Les premiers examens (radiographie pulmonaire, ionogramme sanguin et hémogramme) sont normaux. La ponction lombaire montre 16 éléments blancs par millimètre-cube, 0,21 gramme par litre d'albuminorachie et 0,40 gramme par litre de glycorachie. Le traitement est symptomatique.

Dans la nuit du 01 au 02.10/1978 (J₂ et J₃), à deux heures du matin, l'enfant est trouvé comateux, hypotonique, faisant des pauses respiratoires, avec une fontanelle normo-tendue et sans hépatomégalie : il s'agit d'un état post-convulsif. Les convulsions se répètent d'ailleurs toutes les deux heures durant la journée du 02/10/1978.

Le 02/10/1978 (J₃), au matin, l'enfant est transféré dans le service d'Urgence et de Réanimation du Docteur Hartemann. On y constate une température à 37°5, un rythme cardiaque à 120 pulsations par minute. La conscience est très altérée, l'enfant étant dans un coma réactif, sans signes déficitaires (réflexes et pupilles sont normaux et symétriques).

La répétition des convulsions hémicorporelles droites nécessite le recours fréquent au VALIUM et le soir, Choucri est mis au DILANTIN 15 mg 4 fois par jour.

Les examens biologiques sont toujours normaux, en particulier les transaminases et l'ammoniémie. Le fond d'oeil est normal. La ponction lombaire montre une élévation de la glycorachie à 0,86 gramme par litre, 4 éléments par millimètre-cube et une albuminorachie à 0,21 gramme par litre. L'électroencéphalogramme montre un rythme très lent avec surcharge delta à prédominance gauche. L'écho-encéphalogramme est en place.

Le soir, l'état de conscience s'améliore, l'enfant suit des yeux.

Le 03/10/1978 (J₄), malgré le DILANTIN, les crises convulsives sont toujours nombreuses, cédant bien au VALIUM. L'enfant est à nouveau dans un coma réactif aux stimulations nociceptives. Il existe une hypotonie des quatre membres et les réflexes ostéo-tendineux sont plus vifs à droite. On n'obtient pas le réflexe cornéen. Dans le même temps, la température monte jusqu'à 39°C. La crainte d'un processus expansif intra-cérébral fait pratiquer un scanner en urgence à 17 heures à l'Hôpital neurologique, dont les conclusions sont les suivantes : ..." présence d'un foyer intracérébral droit pouvant correspondre à un hématome entouré d'œdème, avec, en regard, un foyer de contusion à gauche ...". On évoque alors le diagnostic d'hématome intracérébral d'origine traumatique mais l'interrogatoire des parents récuse toute possibilité de traumatisme et la radiologie du crâne est normale. L'électroencéphalogramme montre un tracé toujours aussi péjoratif que la veille, extrêmement lent. Mais contrairement à la veille, on observe que les crises surviennent sur l'hémisphère droit sous forme de pointes ondes irrégulières, très lentes à un cycle par seconde environ, réalisant presque une pseudo-périodicité. Cet aspect ne sera noté que deux fois, les 03/10 et 07/10/1978 (J₄ et J₈). On évoque alors deux diagnostics :

- soit un hématome intracérébral, ce qui nécessite une artériographie cérébrale,
- soit plutôt une méningo-encéphalite herpétique sur la notion d'une stomatite à l'entrée, les données de la clinique, l'aspect presque pseudo-périodique de l'électroencéphalogramme et les images tomodesitométriques pouvant correspondre à un foyer de nécrose. L'interrogatoire des parents n'apporte pas la notion d'affections herpétiques dans l'entourage.

Le 04/10/1978 (J₅), l'artériographie cérébrale est négative. On commence donc sans attendre un traitement par la CYTOSINE ARABINOSIDE du 04/10 (J₅) au 08/10/1978 (J₉) inclus, à la dose de 50 mg par jour (6,5 mg par kilo et par jour) en perfusions courtes de deux heures par jour. On y associe un traitement anticonvulsivant, antioedémateux et antibiotique avec DILANTIN, MANNITOL à 20 %, RIVOTRIL, MILIDE et TOTAPEN. L'enfant est intubé et ventilé. La recherche d'une immunofluorescence spécifique sur les leucocytes du L.C.R. est impossible du fait de l'absence de réaction cellulaire.

Du 04/10/ au 09/10/1978 (J₅ à J₁₀), malgré le traitement et la baisse de fréquence des convulsions, l'état neurologique reste inchangé, avec même la découverte le 08/10/1978 (J₉) d'une mydriase droite faiblement réactive. On adresse donc le 09/10/1978 (J₁₀), l'enfant en neurochirurgie dans le service du Docteur Lapras, pour craniectomie décompressive et biopsie cérébrale, qui découvre une dure-mère très tendue et l'existence d'un foyer parenchymateux congestif temporal antérieur droit. Des fragments de biopsie sont confiés au Docteur Kopp pour examen anatomopathologique et au Docteur Denoyel pour examen virologique.

A noter que le traitement par l'ARA-C n'a pas déterminé d'aplasie médullaire, le nombre des globules rouges étant resté supérieur à 2,9 millions par millimètre-cube, des globules blancs à 3 600 par millimètre-cube et des plaquettes à 85 000 par millimètre-cube, avec normalisation des chiffres le 25/10/1978 (J₂₆).

A la ponction lombaire, à partir du 07/10/1978 (J₈) jusqu'au 18/10/1978 (J₁₉), on note une augmentation du nombre des éléments (de 96 à 293 par millimètre-cube) et une augmentation de l'albuminorachie (de 3,26 à 4,10 grammes par litre), la glycorachie restant normale.

Le 10/10/1978 (J₁₁), on observe la reprise d'une autonomie respiratoire.

Le 11/10/1978 (J₁₂) l'examen du cerveau en immunofluorescence spécifique confirme l'encéphalite herpétique. L'examen anatomopathologique montre des lésions de nécrose et d'inflammation. La recherche des inclusions ne montre pas d'image absolument démonstrative mais simplement des inclusions éosinophiles. " ... L'aspect général s'accorde bien avec le diagnostic d'encéphalite nécrosante".

D'ailleurs, s'il en était besoin, la sérologie revient également positive, passant de un huitième le 04/10/1978 (J₅) à un cent vingt sixième le 11/10/1978 (J₁₂) dans le sérum.

Mais l'état neurologique est toujours préoccupant avec hypertonie segmentaire, coma réactif, mydriase droite réactive avec possibilité de paralysie du III, mouvements convulsifs encore fréquents à gauche et absence de troubles végétatifs.

L'évolution sera marquée par les faits suivants :

- stabilité de l'état neurologique jusqu'au 25/10/1978 (J₂₆) où l'enfant prend une attitude en opisthotonos ce qui nécessite le recours au SEDATONYL et au MYOLASTAN.
- nécessité de mise en place d'un drainage continu du L.C.R. par ponction lombaire avec adaptation d'un cathéter et d'une valve de HOLTER du fait d'un gonflement très important du lambeau cutané de la craniectomie qui laisse sourdre du L.C.R. Il faudra retirer 200 à 300 centimètres-cube de L.C.R. par jour pour avoir un lambeau plat et ceci jusqu'à cicatrisation de la plaie,
- apparition d'un encombrement rhinopharyngé le 27/10/1978 (J₂₈) avec température à 39°C et tirage.

L'enfant meurt de surinfection pulmonaire le 31/10/1978 à J₃₂.

b - Conclusion

Méningo-encéphalite herpétique à masque neurochirurgical chez un nourrisson de 12 mois. Le diagnostic fut évoqué sur le déroulement de la séméiologie clinique, la découverte d'images électroencéphalographiques réalisant presque une pseudo-périodicité, des aspects tomodynamométriques pouvant correspondre à un hématome intra-cérébral, hypothèse réfutée par une artériographie carotidienne normale. Malgré un traitement instauré à J₅ avec 6,5 mg par kilo et par jour pendant 5 jours d'ARACYTINE, l'évolution s'est faite vers la mort en 32 jours dans un tableau d'infection pulmonaire.

4 - OBSERVATION N° 4 - DA... Christelle, 5 mois

DA... Christelle est née le 31 Mai 1979 après une grossesse et un accouchement sans problème. On ne note aucun antécédent particulier. Elle n'a reçu aucune vaccination.

1 - Histoire de la maladie

Elle débute le 7/11/1979 par une petite rhinopharyngite banale avec peu de température, qui se prolonge les 8 et 9/11/1979 sans traitement. L'enfant est montrée au médecin traitant le 11/11/1979 : elle est alors grognon, avec une température à 39°C, sans signes infectieux localisés.

Le 12/11 elle est revue avec une température à 40°C et elle a eu un vomissement. Le médecin parle alors de "forte bronchite" et la met à la PENICILLINE, un million d'unités matin et soir en intra-musculaire.

Le 13/11/1979 (J₁) à 1 heure du matin, avec une température à 40°C, l'enfant convulse : convulsion hémicorporelle gauche avec déviation de la tête et des yeux vers la droite. Elle est transportée à l'Hôpital de Moutiers où l'état convulsif disparaît après injection de VALIUM. La crise aura duré 45 minutes. En post-critique, et durant toute la journée, on note la persistance d'une hémiparésie gauche. Mais Christelle est déjà comateuse, le regard plafonnant et vague, dévié vers la droite. IL n'y a pas d'autres convulsions et le traitement à la PENICILLINE est poursuivi.

Le 14/11/1979 (J₂) l'enfant est toujours comateuse et la température reste à 40°C. Les convulsions reprennent l'après-midi sur un mode généralisé. Une première ponction lombaire est faite, qui montre 96 éléments par millimètre-cube, une albuminorachie à 0,26 g/l, une glucorachie à 0,61 g/l et des chlorures à 6,7 g/l. La radiographie pulmonaire est normale. Les transaminases S.G.O.T. sont élevées à 42 (valeur normale = 0 à 12). Sa mutation au Centre Hospitalier de Chambéry est décidée et elle y arrive à 20 heures le même jour. A l'arrivée, on note une convulsion généralisée, la tête tournée vers la droite, les yeux plafonnant. Aucun signe d'infection localisée n'est retrouvé. Elle est mise tout de suite au DILANTIN et au VALIUM en intraveineuse ce qui stoppe les crises. Une nouvelle ponction lombaire montre un liquide clair, normotendu, contenant 84 éléments par millimètre-cube, des lymphocytes surtout, une glycorachie à 0,54 g/l, une protéinorachie à 0,65 g/l et des chlorures à 4,4 g/l. L'ammoniémie est normale.

La nuit du 14 au 15/11 (J₂-J₃), on note de grands mouvements amples et désordonnés des quatre membres, surtout à droite. L'enfant est toujours comateuse, malgré un traitement antioedémateux associant MANNITOL et HYDROCORTISONE (100 mg/j) en perfusion.

Le 15/11/1979 (J3), sur les données précédentes, plusieurs diagnostics sont évoqués :

- un hématome sous-dural, ce qui paraît peu probable avec cette température élevée. De plus, une ponction sous-durale blanche, un échocéphalogramme en place et une transillumination crânienne négative réfutent ce diagnostic,
- une thrombophlébite cérébrale ou un abcès du cerveau paraissent également peu probable en l'absence de porte d'entrée. De plus, le fond d'oeil est normal. Mais les signes neurologiques en foyer font discuter un scanner ou une artériographie carotidienne;
- une méningite purulente décapitée par le traitement antibiotique paraît aussi peu probable car l'examen initial du médecin traitant n'est pas évocateur et il n'y a pas de signes cliniques de méningite. De toute façon, le traitement antibiotique est renforcé : AMPICILINE 300 mg/kg/j. et SOLNICOL 100 mg/kg/j.

Restent deux hypothèses :

- un oedème cérébral secondaire à un état de mal convulsif primitif banal. Mais le MANNITOL n'a pas amélioré la situation et la première convulsion était déjà localisée,
- une encéphalite primitive, éventuellement virale sur les données de l'E.E.G. qui semble évocateur puisqu'il montre des signes irritatifs intenses et synchrones dans toutes les dérivations, survenant sur un fond de tracé déjà bien plat, surtout à droite. Le tracé est aréactif à toute stimulation.

Sur ces données, la décision de muter l'enfant à Lyon est prise et elle arrive à l'Hôpital Debrousse le jour-même, après avoir subi un scanner à l'Hôpital neurologique dont les conclusions sont les suivantes : "Les différentes coupes réalisées avant injection de produit iodé, ne montrent pas de déplacement du troisième ou du quatrième ventricule. Les ventricules latéraux ne sont pas dilatés, mais il existe indiscutablement une corne occipitale droite écrasée, associée à un aspect hypodense de l'ensemble de l'hémisphère droit, à prédominance temporo-occipitale. Après injection de produit de contraste, il existe une très discrète imprégnation au niveau de la vallée sylvienne droite sans limites précises. Ceci évoque les diagnostics de thrombophlébite, thrombose artérielle ou éventuellement d'encéphalite".

A l'entrée (J3) dans le service d'Urgence et de Réanimation du Docteur Hartemann, l'examen clinique est le suivant : coma légèrement hypotonique, réactif à la douleur mais non au bruit, réflexes photomoteurs et pupillaires normaux et symétriques, réflexes ostéo-tendineux normaux et symétriques, fontanelle souple, foie perçu à un travers du doigt, dur et lisse, rate non perçue, temps de recoloration à 2 secondes. Le rythme respiratoire irrégulier et un encombrement conduisent à l'intubation et à la ventilation artificielle. L'enfant pèse 7 kg et est agitée de mouvements convulsifs incessants, mouvements oculaires avec révulsion, mouvements de mâchonnement et mouvements de la langue, flexion-extension du M.I.D. Le traitement associant SOLNICOL (100 mg/kg) et TOTAPEN (300 mg/kg/j.), MANNITOL à 10 % (70 ml, 4 fois par jour), DILANTIN (15 mg/kg/j.) et SOLUMEDROL (2 mg/kg/j.) est poursuivi.

Une nouvelle ponction lombaire montre un liquide légèrement citrin avec 64 éléments par millimètre-cube dont 70 % de mononucléés, une glycorachie à 0,80 g/l et une protéinorachie à 0,42 g/l. L'immuno-électrophorèse des protéines du L.C.R. met en évidence une nette augmentation du pic de l'albumine, et des gamma-globulines G à 0,012 g/l.

Le diagnostic de méningo-encéphalite herpétique est alors évoqué, surtout sur l'évolution de la symptomatologie clinique, les données de la ponction lombaire, le l'E.E.G. et du scanner pouvant très bien correspondre à cette hypothèse, malgré l'absence de notion d'infection herpétique récente dans la famille. L'enfant est donc mis sans tarder au traitement par le VIR-A à la dose de 15 mg/kg/j. pendant 10 jours.

Le 16/11/1979 (J₄) devant la persistance des convulsions, on associe du RIVOTRIL (2 mg/kg/j.) au DILANTIN (20 mg/kg/j.). Ce jour, le fond d'oeil est normal, mais la transillumination crânienne est positive du côté frontal gauche. La ponction sous-durale ramène 5 c.c. de liquide hémorragique. La sérologie herpétique faite dans le sérum est à 8. L'E.E.G. montre toujours un tracé très perturbé d'état de mal convulsif généralisé avec peut-être une petite prédominance droite électrique. L'échoencéphalogramme est dévié de la droite vers la gauche de deux millimètres.

Le 17/11/1979 (J₅) les convulsions cessent et le traitement anticonvulsivant est diminué. L'examen clinique est identique à part la constatation de phases d'hypertonie modérée faisant suite à des phases d'hypotonie. L'E.E.G. montre toujours un tracé très péjoratif, formé essentiellement de pointes ondes lentes qui ont actuellement un aspect périodique toutes les trois secondes, séparées par des phases inactives, en particulier sur l'hémisphère droit. Tout ceci évoquant la méningo-encéphalite herpétique sans pouvoir l'affirmer. L'échoencéphalogramme est toujours dévié. L'immunofluorescence spécifique de l'herpès du L.C.R. est négative à deux reprises.

Du 18 au 23/11/1979 (J₆ à J₁₁), on ne note aucune amélioration clinique. Les E.E.G. sont toujours aussi peu encourageants, l'activité de base étant pratiquement nulle, quelques signes irritatifs sont observés. Une nouvelle ponction de L.C.R. faite en sous-occipital le 20/11 (J₈) montre un liquide d'aspect clair, contenant quelques globules rouges intacts, 145 éléments par millimètre-cube dont 95 % de mononucléés, 1,20 g/l de protéinorachie et 0,47 g/l de glycorachie. Une tentative d'arrêt du RIVOTRIL le 22/11 (J₁₀) se solde par une reprise des convulsions quatre heures plus tard.

Le 23/11/1979 (J₁₁), la situation est la suivante : l'enfant est toujours dans un coma profond, avec une réactivité faible et non orientée à la douleur, nulle pour le bruit. L'autonomie respiratoire est restaurée. On note une hypotonie axiale avec une hypertonie segmentaire un peu plus marquée à gauche. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, les pupilles sont réactives, le teint est gris et terreux. Les E.E.G. sont catastrophiques. Un fait nouveau apparaît avec la découverte d'une hépatomégalie dure à deux travers de doigt, la rate n'étant pas perçue. Dans le même temps, les S.G.O.T. qui étaient normales au début sont passées de 1620 le 15/11 (J₃) à 5000 à J₁₁ et les S.G.P.T. sont actuellement à 1120 pour une valeur normale inférieure à 600 nanskol/l ;

D'autre part, on note une élévation de l'ammoniémie qui était normale à l'entrée (J3) et qui est maintenant au double de la normale le 20/11 (J8) : valeur témoin : $28 \mu\text{M/l}$; valeur malade $59 \mu\text{M/l}$; il n'y a pas de baisse de la prothrombinémie ni de troubles de la coagulation. Une ponction-biopsique du foie à l'aiguille est réalisée qui montre une surcharge stéatosique assez massive (Docteur Chevallier de l'Institut Pasteur) en faveur d'un syndrome de Reye.

A noter que le diagnostic étiologique est toujours inconnu, tous les prélèvements étaient négatifs, et on attend les résultats d'une deuxième sérologie herpétique. Le traitement au VIR-A n'a eu aucun effet sur les tracés E.E.G., ni sur le comportement clinique de la malade.

2 - Evolution

Du point de vue clinique, l'état restera stationnaire. L'extubation sera réalisée le 27/11 (J15). Sur le plan cérébral, il s'agit maintenant d'une encéphalopathie profonde, n'ayant aucune communication avec le milieu extérieur, alimentée par gavage. Un nouveau scanner fait le 11/12/1979 (J29) confirme la clinique en montrant une "atrophie diffuse et bilatérale prédominante à droite, mais intéressant l'ensemble du cerveau, avec augmentation de taille du système ventriculaire, apparition de nombreux sillons au niveau de la corticalité et visualisation anormale de la vallée sylvienne avec une curieuse image bordée et hétérogène occipitale médiane. L'atrophie a été tellement importante à droite qu'elle a entraîné un décollement antérieur avec un épanchement sous-dural vraisemblablement à liquide clair de type hydrome. A posteriori, le diagnostic d'encéphalite est certain". L'E.E.G. du 28/11 (J16) montre de grandes phases de silence électrique avec paroxysmes épileptogènes bilatéraux s'accompagnant de mâchonnements. Le tracé est presque toujours aréactif.

Le diagnostic étiologique est fait par la sérologie qui passe de 8 le 16/11 (J4) à 128 le 30/11 (J18) dans le sérum, et par l'isolement d'un H.S.V. 1 du L.C.R. le 27/11 (J15).

L'évolution de l'atteinte hépatique permet d'évoquer fortement le diagnostic de syndrome de Reye sur l'augmentation des transaminases et de l'ammoniémie, par la ponction-biopsique hépatique qui montre une stéatose hépatique sans cytolyse ni inflammation et par les aspects des mitochondries des hépatocytes au microscope électronique qui sont très évocateurs.

L'enfant est placée dans une pouponnière pour handicapés profonds. Elle sera revue à l'Hôpital Debrousse pour apprécier l'évolution de l'atteinte hépatique.

3 - Conclusions

Méningo-encéphalite herpétique due au H.S.V. 1 chez un nourrisson de 6 mois, d'évolution très défavorable malgré un traitement à dose efficace de VIRA-A, débuté à J₃ alors que l'enfant était déjà en coma profond. Le diagnostic étiologique fortement évoqué sur l'évolution clinique, les données du scanner précoce (J₃) et la découverte d'un aspect périodique à l'E.E.G. à J₅, n'a été confirmé que tardivement par la sérologie et l'isolement du virus dans le L.C.R. D'autre part, survenue au cours de l'évolution d'un syndrome de Reye confirmé par la ponction-biopsique hépatique, vraisemblablement d'origine herpétique, ce qui est très rare. L'évolution finale s'est faite vers une encéphalopathie profonde, l'enfant n'ayant plus aucun contact avec le milieu extérieur.

TABLEAU RECAPITULATIF N° 1 - SIGNES CLINIQUES - Les jours sont comptés à partir de la première convulsion.

SIGNES	NOMS	PL ISABELLE, 23 MOIS	SA NICOLAS, 2 MOIS ET DEMI	HA CHOUCRI, 12 MOIS	DA CHRISTELLE, 6 MOIS
DEBUT		Rhinopharyngite fébrile. Vomissement.	Rhinopharyngite fébrile.	Rhinopharyngite fébrile. Stomatite.	Rhinopharyngite fébrile. Vomissement.
SIGNES NEUROLOGIQUES		Convulsion hémicorps D. J2 : somnolence + hémiparésie D. J3 : coma réactif + hémiparésie D. Nystagmus + regard tourné à gauche. Pas de signes méningés.	Convulsion hémicorps D.. J3 : somnolence + hémiparésie D. Pas de signes méningés.	Convulsion hémicorps D. J3 : coma réactif. Paralysie du III D Pas de signes méningés.	Convulsion hémicorps  J1 : coma profond peu réactif. Tête et yeux tournés à droite. Pas de signes méningés.
TRAITEMENT ANTIVIRAL		J23 : ARA-C. 6,5 mg/kg/j. pendant 5 jours. Pas de complications.	J3 : ARA-C. 5 mg/kg/j/. pendant 5 jours. Pas de complications.	J5 : ARA-C. 5 mg/kg/j. pendant 5 jours. J10 : craniectomie décompressive.	J3 : VIRA-A. 15 mg/kg/j. pendant 10 jours.
EVOLUTION		Décès à J69.	Favorable : développement psycho-intellectuel et staturo-pondéral normal à 18 mois. Séquelles motrices du MSD PC : - 2 DS EEG : signes irritatifs G.	Décès par infection bronchio-pulmonaire. à J32.	Encéphalopathie profonde.

TABLEAU RECAPITULATIF N° 2 - EXAMENS COMPLEMENTAIRES - Les jours sont comptés à partir de la première convulsion.

EXAMENS NOMS	PL ISABELLE, 23 MOIS				SA NICOLAS, 2 MOIS ET DEMI				HA CHOUCRI, 12 MOIS				DA CHRISTELLE, 6 MOIS			
	J.	éts/ mm3	Alb. g/l	S. g/l	J	éts/ mm3	Alb. g/l	S. g/l	J	éts/ mm3	Alb. g/l	S. g/l	J	éts/ mm3	Alb. g/l	S. g/l
L.C.R.	1	24	0,20	0,58	2	160	0,31	0,53	2	16	0,21	0,40	2 ^m	96	0,24	0,61
	3	25	0,17	0,60	5	170	0,40	0,46	3	4	0,21	0,86	2 ^p	84	0,65	
	17	10	0,41	0,17	6	6	0,24	0,50	8	96	3,26	0,30	3	64	0,42	
I.M.F.									19	293	4,10	0,41	8	145	1,20	
									21	9	1,45	0,60	17	54	0,86	
	Négative.				J ₄ : positive.				Impossible (absence réaction cellulaire).				Négative à 2 reprises.			
SANG SERO- LOGIE	J ₄ : 8 ; J ₁₁ : 128				J ₂ : 16 ; J ₁₇ : 32				J ₅ : 8 ; J ₁₃ : 256				J ₄ : 8 ; J ₁₈ : 128			
	J ₄ : 8 ; J ₁₁ : 16				J ₂ : 8 ; J ₆ : 16								J ₄ : 8			
ISOLEMENT H.S.V. 1	Négatif				Positive dans le rhinopharynx et L.C.R. : prélèvements effectués à J ₂				Positive dans le cerveau à J ₁₀ (biopsie céré- brale).				Positive dans le L.C.R.. Résultat connu à J ₁₅ .			
E.E.G.	Pas d'activités périodiques.				Pas d'activités périodiques.				Activités pseudo-périodi- ques à J ₄ et J ₈				Aspect périodique à J ₅			
ECHOENCEPHALO- GRAMME	Dévié de G. à D. de 3 à 4 mm de J ₇ à J ₉				Toujours en place.				Toujours en place.				Dévié de D. à G. de 2 mm de J ₄ à J ₁₀ .			
F.O.	normal				normal				normal				normal			
TRANSILLUMINA- TION CRANIENNE	négative				négative				négative				Positive à J ₄ en préfrontal G PSD : liquide transsudat hémor- ragique.			
ARTERIOGRAPHIE CAROTIDIENNE	normale (J ₃)				normale (J ₃)				A J ₅ écartement des 2 branches post-insulaires dans la région pariétale moyenne avec clarté au temps parenchymateux.				non pratiquée.			
S C A N N E R	J ₁₀ : zones hypoden- ses multiples dont une plus importante en pré- frontal gauche - oedème				J ₃ : normal 9 mois plus tard : grosse lésion calcifiée tem- porale gauche.				J ₄ : zone hypo- dense intra-cérébrale D oedème.				J ₃ : aspect hypodense de tout l'hémisphère D à pré- dominance temporo-occipitale. J ₂₉ : atrophie cérébrale dif- fuse et bilatérale, dilatation du système ventriculaire.			

DISCUSSION

- I - ELECTROENCEPHALOGRAMME.
- II - SCANNER.

I - L ' E L E C T R O E N C E P H A L O G R A M M E

- 1 - INTRODUCTION.
- 2 - DESCRIPTION DES IMAGES E.E.G.
- 3 - CRITIQUE DES DONNEES E.E.G.
- 4 - PARALLELE AVEC NOS OBSERVATIONS.
- 5 - CONCLUSION.

1 - INTRODUCTION

Dès 1955, VAN BOGAERT, RADERMECKER et DEVOS (101) insistaient sur l'importance de l'électroencéphalogramme dans une observation d'encéphalite aiguë nécrosante. Un an plus tard, RADERMECKER (90) signalait pour la première fois la présence d'anomalies paroxystiques sous forme de "foyers comitiaux", réalisant des images de pointes lentes, souvent répétitives.

Ultérieurement, les opinions divergèrent quant à la valeur de l'électroencéphalogramme dans le diagnostic de l'encéphalite herpétique et de nombreuses observations ne font même pas mention de la nécessité de pratiquer cet examen. En 1969, VINCENT et coll. (102), s'étonnant de cet état de chose dans une maladie où l'importance de la précocité du traitement est telle qu'on doive attacher la plus grande importance à tout moyen supplémentaire de diagnostic, reprirent l'étude des aspects électroencéphalographiques dans les E.A.N. et montrèrent l'intérêt parfois décisif de cet examen.

2 - DESCRIPTION DES IMAGES E.E.G.

RADERMECKER en 1956 (90) distinguait quatre types d'altérations :

- soit diffuses, à type de ralentissement plus ou moins symétrique, mais sans signe de focalisation ;
- soit focalisées, réalisant alors un foyer d'ondes delta polymorphes (ou à front raide),
- soit focalisées, sous formes d'anomalies paroxystiques remarquables par leur répétition à intervalles réguliers ;
- soit à type d'aplatissement plus ou moins symétrique des tracés.

VINCENT et coll. (102) étudièrent l'évolution dans le temps de ces altérations :

- à une période très précoce, on note une activité delta polymorphe diffuse, asymétrique, puis rapidement focalisée,
- puis apparaît l'activité paroxystique,
- ultérieurement, l'E.E.G. montre un ralentissement diffus des tracés, sans signe en foyer,
- enfin, l'évolution est variable selon la clinique : persistance d'un foyer d'ondes lentes en cas de survie, réapparition de pointes en rapport avec l'extension des lésions, amélioration paradoxale.

Si des anomalies lentes focalisées sont déjà particulières dans un processus encéphalitique à priori diffus, il est certain que l'intérêt diagnostique majeur de l'E.E.G. est représenté par les paroxysmes répétitifs. Ces images appartiennent à la famille des "activités périodiques". GACHES (42) définit l'activité périodique comme étant une "activité répétitive, stéréotypée, périodique, d'expression prolongée", ce qui implique deux critères temporels (la périodicité et la persistance du phénomène) et un critère morphologique (le stéréotype) ; il classe ces activités suivant la longueur de la périodicité (courte : inférieure à quatre secondes ; longue : supérieure à quatre secondes) et la topographie : bilatérale et grossièrement symétrique ou localisée. Compte-tenu de ces caractères, les paroxysmes répétitifs de l'E.A.N. sont rangés parmi les activités de périodicité courte et d'expression localisée. Leurs caractéristiques sont les suivantes (GACHES et LE BEAU (44) :

- localisation initiale de leur expression à l'une ou l'autre des régions temporales du scalp, avec ou sans diffusion ultérieure ou expression à "bascule" ;
- intervalle de répétition "court" ;
- durée du grapho-élément relativement très constante dans tous les cas (1,2 à 1,4 seconde) ;
- morphologie simple (grandes ondes à front raide (ondes "zêta" de MAGNUS), diphasique, ou plus rarement tétraphasique.

NICOLLET et coll. (82) retiennent également deux autres caractères :

- effet suppressif des crises sur la périodicité avec une discordance électroclinique : suppression de la périodicité enregistrée sur les deux hémisphères alors que la crise n'intéresse qu'un seul hémicorps.

Il faut souligner que ces caractères temporels et morphologiques apparaissent indépendants de l'âge du malade (44).

L'apparition des activités périodiques est précoce, à partir du deuxième jour de la maladie, mais elles vont disparaître après quelques jours d'évolution. Rarement observées après le dixième jour, elles sont toujours absentes après le quinzième jour.

3 - CRITIQUE DES DONNEES E.E.G.

Deux questions se posent :

- a - cette image E.E.G. est-elle spécifique, pathognomonique ?
- b - cette image se rencontre-t-elle dans toutes les encéphalites herpétiques ?

- a - On peut rencontrer des aspects périodiques, mais qui sont différents, dans d'autres affections, comme certains accidents ischémiques du carrefour, généralement chez des sujets âgés, mais le contexte clinique permet alors de faire le diagnostic différentiel (GACHES et LE BEAU (44) - PIERSON et coll. (87)). Ils peuvent être également retrouvés selon des modalités différentes dans d'autres affections virales du système nerveux central : LEUCOENCEPHALITE SCLEROSANTE SUBAIGUE de VAN BOGAERT, où la périodicité est plus courte et l'aspect différent, maladie de CREUTZFELD JACOB où la périodicité est plus longue (COURBE-MICHOLLET (30)).

Dans le cadre des encéphalites aiguës, il est possible qu'ils ne soient pas liés au seul herpès. Il semble par contre qu'ils correspondent toujours à un processus qui va déboucher sur des lésions nécrosantes (43).

- b - Le pourcentage des cas d'encéphalite nécrosante où cette figure E.E.G. a été recueillie, dans la série de GACHES et LE BEAU (44), est de 94 %. De la même série, dans les encéphalites d'étiologie herpétique certaine (prouvée par biopsie), sa fréquence est de 13 sur 14 (93 %). En médecine expérimentale, elle est présente dans 100 % des cas et apparaît entre le quatrième et le cinquième jour de l'inoculation intracérébrale du virus chez le lapin.

Beaucoup d'auteurs ne la retrouvent pas aussi souvent, ce qui, compte tenu du temps limité pendant lequel les activités périodiques sont objectivées (PIERSON et coll. (87)), peut s'expliquer par le fait que de nombreuses observations ne bénéficient pas d'enregistrement E.E.G. répétés.

Dans ces cas là, il faut retenir l'importance d'une focalisation lente et aiguë, temporelle, constante, qui dans un contexte clinique d'encéphalite, peut être un élément d'orientation pour le diagnostic d'encéphalite herpétique (NICOLET et coll. (82)).

4 - PARALLELE AVEC NOS OBSERVATIONS.

PL... Isabelle était en état de mal hémicorporel droit depuis le 20 Février.

Le premier E.E.G. fut pratiqué le 22 Février à J₃.

Du 22 Février au 28 Février, il y eu essentiellement des activités critiques hémisphériques gauches, avec déviation de l'échoencéphalogramme de la gauche vers la droite, objectivée par le scanner qui montrait un gros cerveau gauche.

Cependant, sur les trois premiers enregistrements, on observait aussi par instant, sur l'hémisphère droit, dans la région frontale, des activités lentes, un peu périodiques, toutes les deux secondes.

Dans le contexte d'un état de mal, il était difficile de donner une valeur pathognomonique à ces constatations intermittentes, et l'étiologie herpétique, sur ces données, fut seulement évoquée.

SA... Nicolas n'a eu à aucun moment de son évolution de grapho éléments périodiques.

Les crises convulsives hémicorporelles droites ont débuté le 26 Mars.

Le premier tracé E.E.G. du 28 Mars à J₃ était peu perturbé avec seulement des pointes sporadiques à gauche et un petit ralentissement du rythme du même côté.

Les 29 et 30 Mars, il y avait une aggravation avec constatation d'un état de mal électroclinique avec succession de crises hémisphériques gauches s'accompagnant de clonies de l'hémicorps droit.

Le 31 Mars (J₆), le tracé était globalement ralenti avec prédominance gauche. Aux derniers examens, il persistait surtout des altérations des rythmes de sommeil avec une activité électrique plus pauvre à gauche et quelques signes irritatifs dans la région rolandique gauche.

HA... Choucri est un des deux nourrissons où nous ayons découvert, aux quatrième et huitièmes jours après le début des convulsions, un aspect pseudo périodique, de périodicité courte (1 c/s à J₄ et 0,5 c/s à J₈) et d'expression localisée à l'hémisphère droit. Mais cet aspect n'était pas assez typique pour affirmer le diagnostic.

Chez ce nourrisson, les convulsions ont débuté le 30 Septembre sous forme de crises hémicorporelles droites. Deux jours plus tard, il était en état de mal convulsif.

Le premier E.E.G. fut pratiqué le 2 Octobre (J₃) et montrait un tracé très lent, avec une petite prédominance gauche et une surcharge delta.

Le deuxième E.E.G., fait le 3 Octobre (J₄) montrait toujours un tracé très lent, mais les crises survenaient sur l'hémisphère droite sous forme de pointes-ondes irrégulières, très lentes, à 1 c/s environ, réalisant presque une pseudo-périodicité.

Cet aspect ne fut pas retrouvé le 5 Octobre (J₆) où le tracé était toujours intensément perturbé.

Il était présent le 7 Octobre (J₈), formé d'ondes extrêmement lentes, gardant un aspect pseudo rythmique à 0,5 c/s, surtout dans la région frontale droite.

Il ne fut plus ensuite retrouvé et à partir du 16 Octobre, les tracés furent de plus en plus pauvres, surtout à droite, l'enfant n'étant même plus sensible aux stimulations nociceptives.

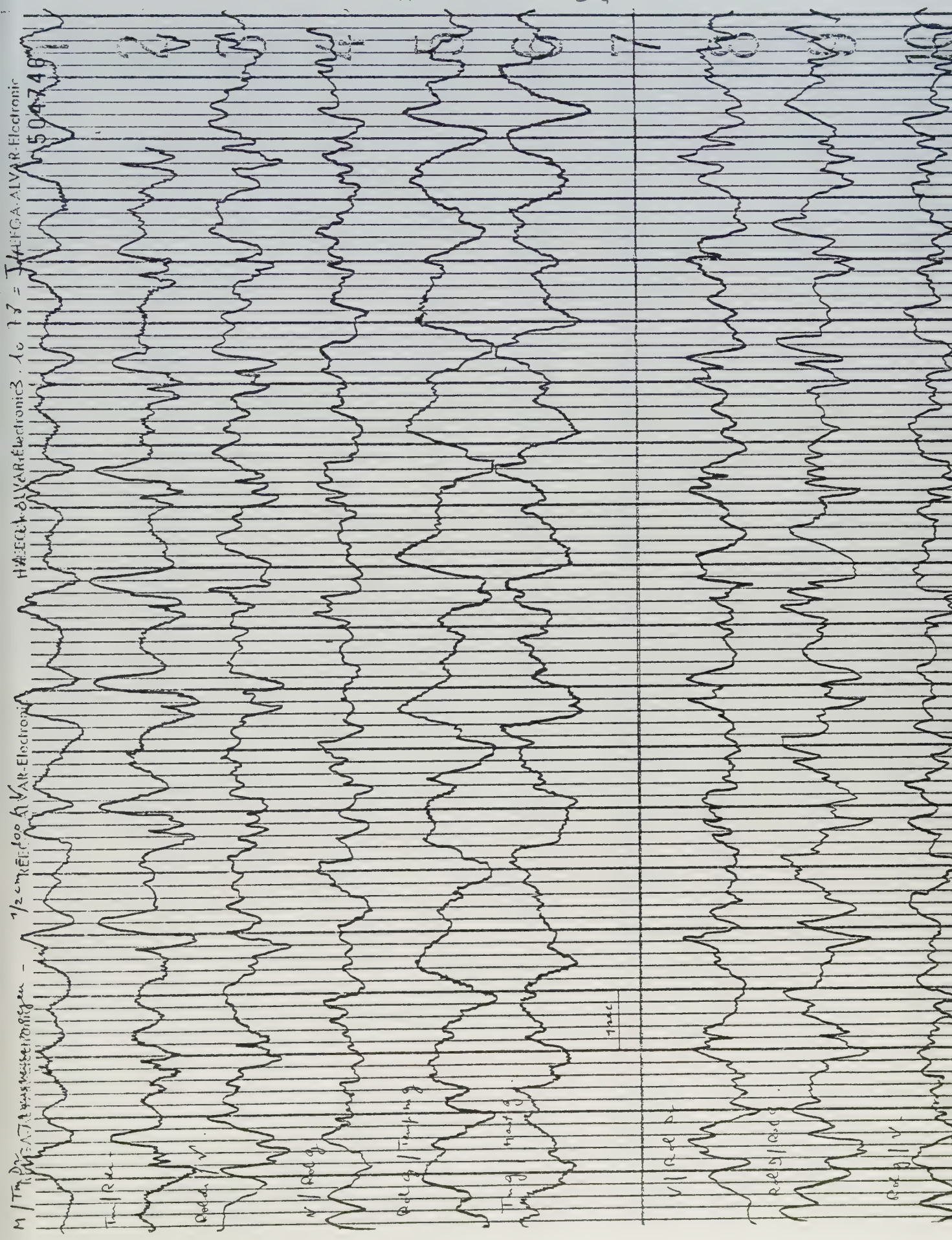
DA... Christelle a présenté à J₅ un aspect presque caractéristique. Chez ce nourrisson de six mois, nous avons été frappé par l'importance de l'atteinte encéphalitique. En effet, le jour même de l'apparition des convulsions, l'enfant tombait dans un coma déjà très profond.

Le premier enregistrement fut réalisé à J₂ et montra des signes irritatifs intenses synchrones et permanents dans toutes les dérivations, surtout à droite.

A J₄, s'ajouta une déviation de l'échoencéphalogramme de deux millimètres de la droite vers la gauche.

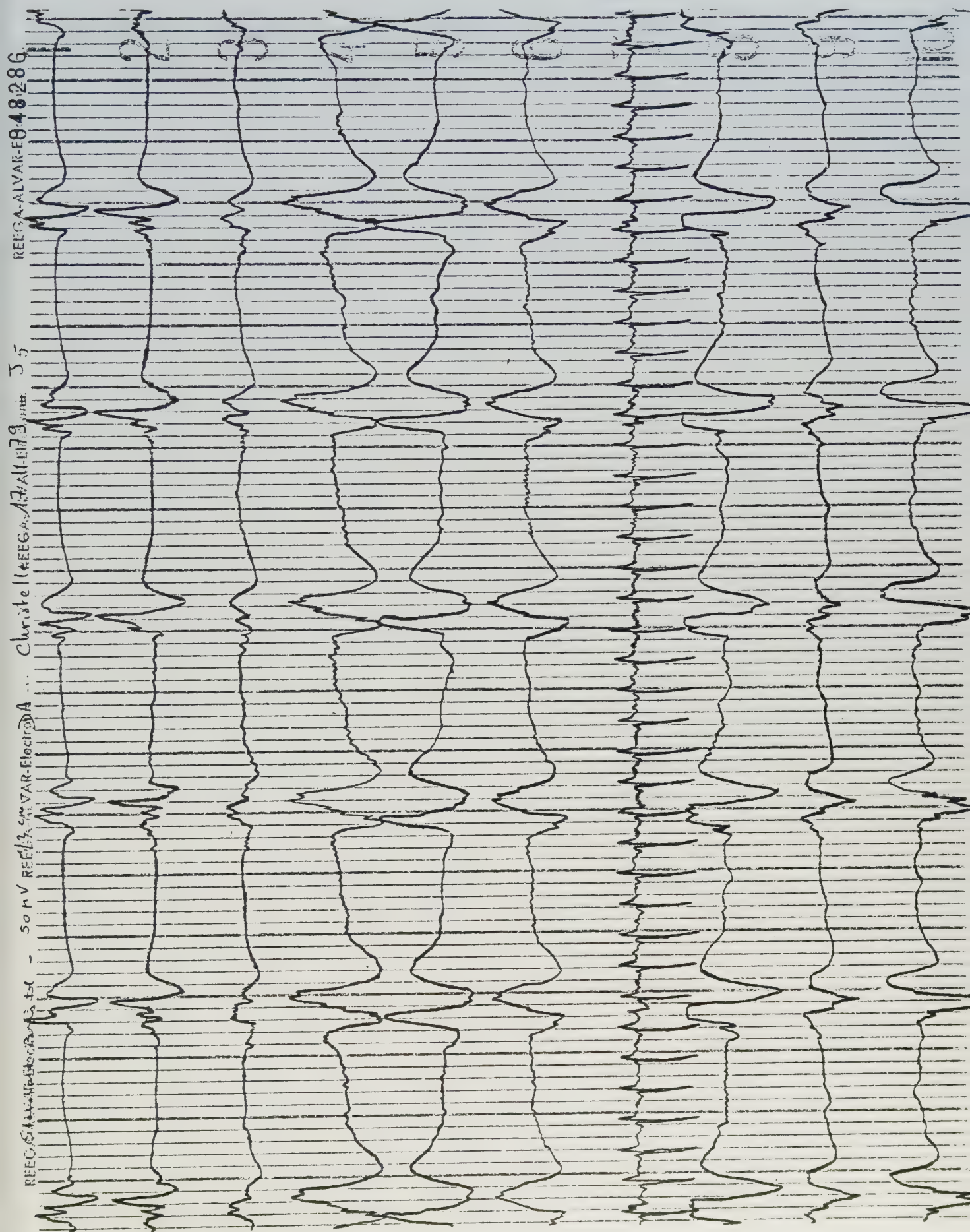
A J₅, le tracé était toujours aussi péjoratif, mais il était essentiellement formé de pointes ondes lentes, ayant un aspect périodique toutes les trois secondes, séparées par des phases inactives, en particulier sur l'hémisphère droit. Tout ceci évoquait fortement le diagnostic de méningo-encéphalite herpétique, mais sans permettre de l'affirmer. Cet aspect ne fut plus ensuite retrouvé.

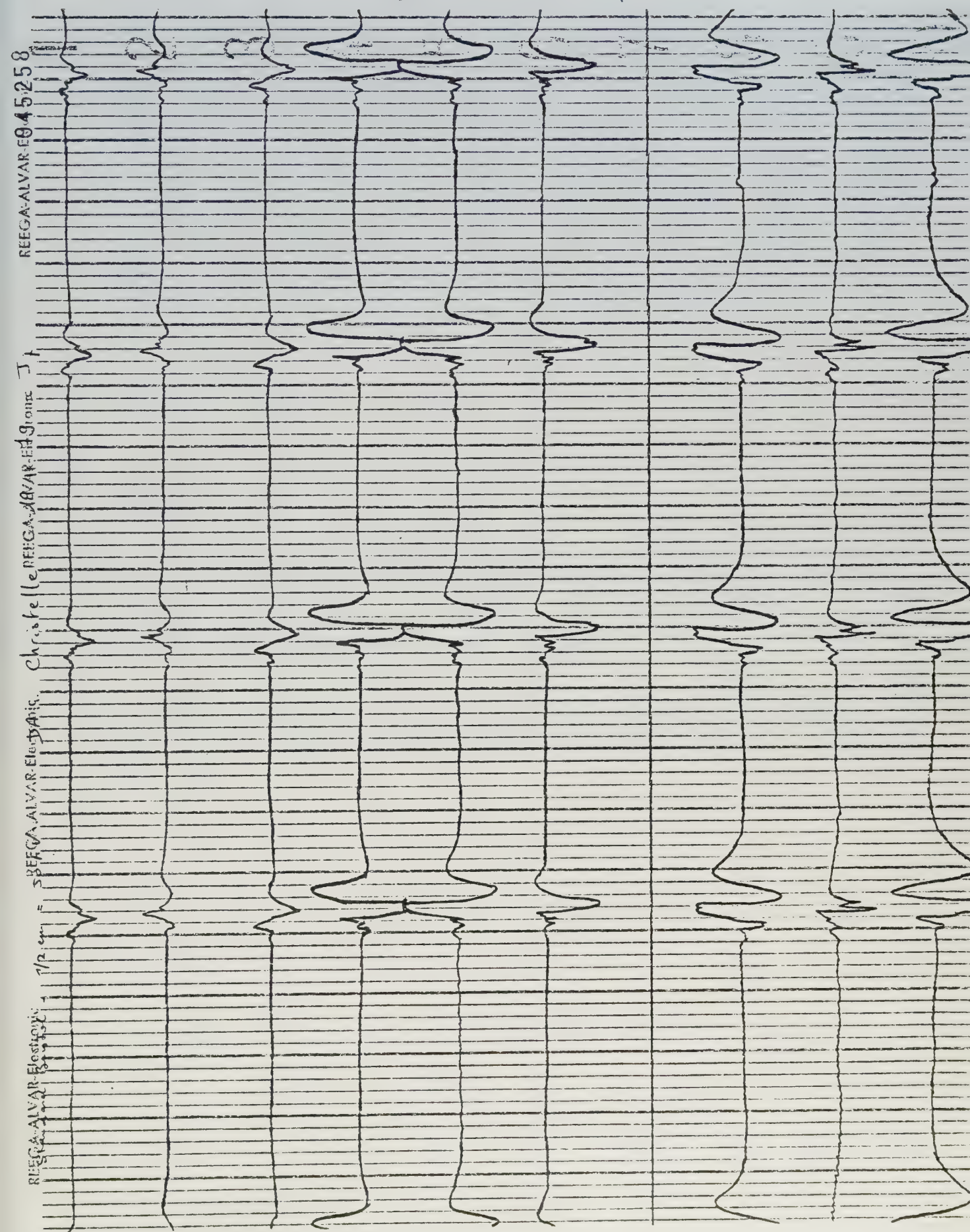
14A - chouri Jy



H#EEGA-ALVAR-Electronic 3.10 18 = 504748

DA. christella J5



DA. Christelle J₊

Ainsi, parmi quatre observations de méningo-encéphalite herpétique prouvées biologiquement, l'aspect typique électroencéphalographique ne fut pratiquement jamais enregistré. Comme explication à ce phénomène, nous pouvons avancer deux hypothèses complémentaires : la première, c'est que ces enfants n'ont pas bénéficié d'enregistrements journaliers au début de leur maladie et donc que nous avons pu "passer à côté" de l'aspect typique qui est fugace ; le deuxième fait appel à un caractère de ce grapho-élément cité par Nicollet et coll. (81) : c'est l'effet suppressif des crises convulsives sur la périodicité. En effet, chez ces enfants, nous avons été frappés par la violence et la durée de l'état de mal électroclinique vraiment inhabituel, même chez des nourrissons dans ce cadre pathologique où en général, il cède au bout de 12 à 24 heures, alors que chez nos malades il a duré beaucoup plus longtemps, de 2 à 3-4 jours. Dans ces conditions, il était difficile d'espérer enregistrer des complexes périodiques.

5 - CONCLUSION

L'intérêt de l'électroencéphalogramme dans le diagnostic de l'encéphalite herpétique aiguë est très important et oblige donc à répéter les enregistrements, au moins deux fois par jour, les cinq premiers jours, puis une fois par jour les dix jours suivants, si on veut avoir toutes les chances d'enregistrer l'image E.E.G. caractéristique.

La constatation d'activités de périodicité courte et d'expression localisée au début d'une maladie cliniquement caractérisée comme une encéphalite ou une méningo-encéphalite aiguë, permet de porter le diagnostic d'encéphalite nécrosante vraisemblablement herpétique (Gaches et Le Beau (44), Pierson et coll. (87)).

II - LE SCANNER

- 1 - DESCRIPTION DES ASPECTS TOMODENSITOMETRIQUES DANS LES ENCEPHALITES AIGUES NECROSANTES.
- 2 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES ASPECTS TOMODENSITOMETRIQUES.
- 3 - INTERET DANS LA FORMULATION DU PRONOSTIC.
- 4 - PARALLELE AVEC NOS OBSERVATIONS.
- 5 - CONCLUSIONS.

Depuis quelques années, la TomoDensitoMétrie (T.D.M.) est employée dans le diagnostic des encéphalites aiguës.

Chez le nourrisson ou l'enfant, l'encéphalite est souvent un diagnostic d'exclusion, les explorations neuroradiologiques autres que l'EMI scanner étant presque toujours incapables d'apporter le diagnostic. La T.D.M., en montrant des zones hypodenses, compatibles avec des zones d'œdème secondaire à une ischémie ou à une inflammation focale, permet d'affirmer le diagnostic. Elle permet également de suivre l'évolution et de formuler un pronostic (Buge et coll. (15) - Charney et coll. (22) - Thomson (100)).

Buge et coll. (15) ont colligé 28 cas d'Encéphalites Aiguës Nécrosantes (E.A.N.), étudiées en T.D.M. dans la littérature et ils y ajoutent 7 cas personnels. Ils décrivent les différents aspects T.D.M. rencontrés dans les E.A.N. d'étiologie herpétique et exposent les intérêts de cette méthode dans le diagnostic et le pronostic de cette affection. Leurs travaux nous serviront constamment de référence dans ce chapitre.

1 - DESCRIPTION DES ASPECTS T.D.M. DANS LES E.A.N.

- EN PHASE AIGUE, les lésions observées sont en règle des zones hypodenses, hétérogènes, mal limitées, avec parfois la présence d'hyperdensités spontanées hétérogènes, généralement de très faible taille, diffuses, beaucoup plus rarement massives. Ces hyperdensités témoignent probablement de foyers micro-hémorragiques à l'intérieur des lésions nécrotiques inflammatoires. La prise de contraste iodé hydrosoluble est très fréquente à cette phase. Elle est hétérogène, diffuse, granuleuse, épaisse et souvent gyriforme. Elle est probablement le reflet de lésions plus ou moins massives de la barrière hémato-encéphalique.

Un effet de masse sur les structures ventriculaires est souvent observé en raison de l'oedème lésionnel qui se comporte comme un processus expansif. Dans le cas où les lésions intéressent presque exclusivement un hémisphère, on observe un déplacement latéralisé de ces structures. Ainsi, l'importance de l'effet de masse dépend de la date de l'examen par rapport à la chronologie des symptômes cliniques et de la prévalence unilatérale ou bilatérale de l'oedème et de la nécrose.

De même, la topographie lésionnelle est un élément essentiel du diagnostic positif. Les lésions prédominent en règle au niveau des lobes temporaux et des structures limbiques dans les aires cérébrales basales et internes, intéressant le cortex temporo-insulaire et fronto-orbitaire ainsi que la substance blanche sous corticale correspondante. Elles s'étendent aussi aux aires cortico-sous-corticales temporales externes et temporo-pariëto-occipitales. Leur répartition bilatérale et leur caractère fortement asymétrique sont évocateurs. Parfois même, la topographie semble quasi-unilatérale. La capsule interne, les noyaux gris centraux et les lobes occipitaux sont assez souvent épargnés, le tronc cérébral l'est toujours.

Les images de la phase aiguë traduisent l'oedème, la nécrose, les micro-hémorragies et surtout la rupture plus ou moins évidente de la barrière hémato-encéphalique, cause de la prise de contraste dans les foyers lésionnels, ainsi que les lésions de la barrière mēningée.

- EN PHASE SUGAIGUE ET SEQUELLAIRE post-encéphalitique, les lésions hypodenses sont plus franches, plus homogènes et mieux limitées, sans modifications après examen de contraste. Les altérations observées à cette phase traduisent probablement une nécrose cicatricielle cortico-sous-corticale de topographie surtout temporale à forte prédominance unilatérale. Il y a aussi presque toujours une attraction-dilatation des structures ventriculaires en regard des foyers d'hypodensité parenchymateuse avec un élargissement des sillons corticaux et des citernes.

Dupont et coll. (35), signalent aussi des aspects T.D.M. d'allure malacique, multifocaux, étendus à plusieurs lobes cérébraux.

En résumé, nécrose et atrophie caractérisent cette phase séquellaire.

2 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES ASPECTS TOMODENSITOMETRIQUES

L'examen T.D.M. apporte des renseignements très supérieurs aux autres investigations radiologiques ou radio-isotopiques. Le diagnostic différentiel ne peut se concevoir sans une confrontation étroite entre les données de l'observation clinique et celles de la T.D.M. Cette confrontation et la répétition des examens T.D.M. en cas de doute, permet de résoudre la majorité des problèmes diagnostiques. Les plus délicats sont ceux :

- . des encéphalites à pyogènes à leur phase présuppurative, la symptomatologie clinique et densitométrique ayant souvent été altérée par les antibiotiques. La répétition des examens T.D.M. permet de détecter la formation d'une collection abscessée avec une image en couronne ;
- . des méningo-encéphalites tuberculeuses et listériennes où la localisation lésionnelle est différente ;
- . des infarctus artériels ou veineux comportant une réaction cellulaire au L.C.R. Théoriquement, l'erreur ne devrait pas être entre un infarctus artériel à topographie nette et définie, et les zones de nécrose des E.A.N. qui n'ont cette systématisation topographique artérielle. En fait, l'erreur est possible avec un infarctus artériel survenant dans un contexte fébrile ou inflammatoire avec une topographie atypique, ou avec un infarctus veineux dont la topographie lésionnelle est éminemment variable ;
- . de certaines tumeurs cérébrales, gliomes et métastases surtout, dont les aspects T.D.M. sont parfois similaires à ceux de certaines E.A.N. Le diagnostic différentiel est assuré par la confrontation avec la séméiologie clinique, l'évolution et la répétition des examens T.D.M. ;
- . de toutes les encéphalites à virus qui ne sont ni des E.A.N. ni des encéphalites herpétiques. Le diagnostic est assuré par les données des examens virologiques.

3 - INTERET POUR LE PRONOSTIC

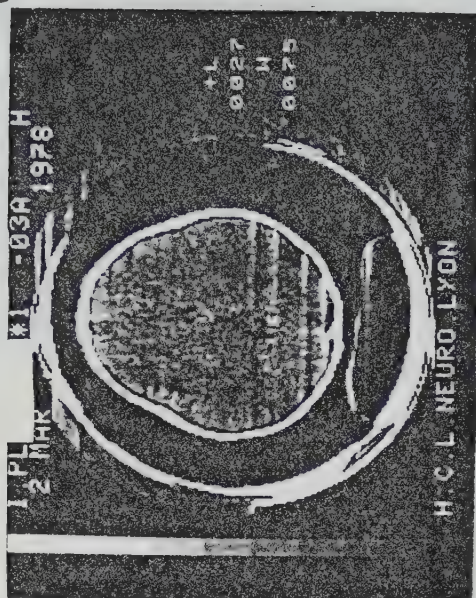
La tomographie permet de juger du degré d'évolutivité du processus encéphalitique par l'intermédiaire de l'hypodensité, des zones d'hétérogénéité, l'existence ou non d'un effet de masse, l'état de la barrière hémato-cérébrale, appréciée après injection de produit de contraste.

Le retard apporté au diagnostic, l'étendue des lésions, l'importance de la rupture de la barrière hémato-encéphalique, confirmée par l'étude chimique du L.C.R. avec un transsudat massif, constituent des arguments pronostiques défavorables du point de vue vital et fonctionnel.

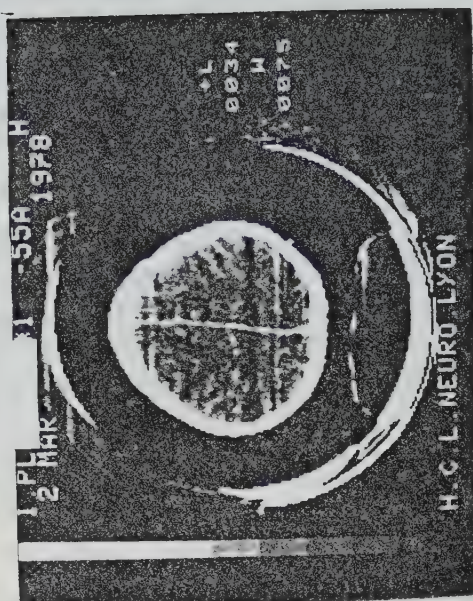
4 - PARALLELE AVEC NOS OBSERVATIONS

PL... Isabelle. Chez cette enfant de 23 mois, premier cas de notre série, l'étiologie herpétique n'a été mise en évidence que tardivement, l'équipe médicale ayant été trompée par le masque neuro-chirurgical de l'affection renforcé par la notion d'un traumatisme crânien trois jours auparavant. Une artériographie carotidienne a d'abord été pratiquée à J₃, qui était normale. L'examen tomodensitométrique n'a été effectué qu'à J₁₁, devant la constatation d'une déviation de l'échoencéphalogramme de quatre millimètres qui orientait le diagnostic vers une formation expansive intra-cérébrale. Ce scanner montrait "... une hypodensité mal limitée en avant de la vallée sylvienne gauche, assez volumineuse, bordée d'un petit liseré également irrégulier, donnant un effet de lésion expansive, expliquant l'engagement, il existe une vaste zone d'oedème sous-cortical en rapport avec la lésion et un oedème contralatéral avec des petites lésions non symétriques, diffuses. Le tout évoquant des ramollissements multiples dont un prédomine en préfrontal gauche, ou des foyers d'inflammation".

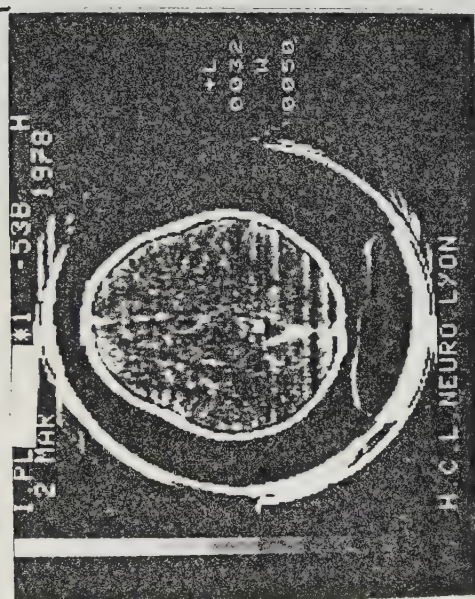
L'aspect des lésions qui ont été mises en évidence était donc parfaitement compatible avec le diagnostic d'encéphalite. La localisation préfrontale massive, la répartition bilatérale et le caractère fortement asymétrique des lésions, et l'importance de l'oedème, sont très évocateurs de l'étiologie herpétique.



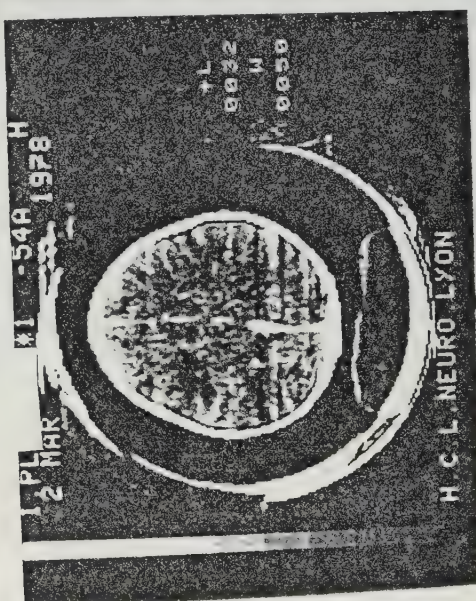
-022-



-024-



-021-

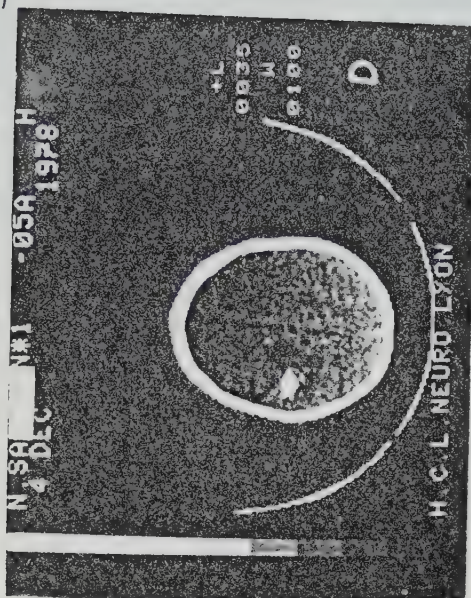


-023-

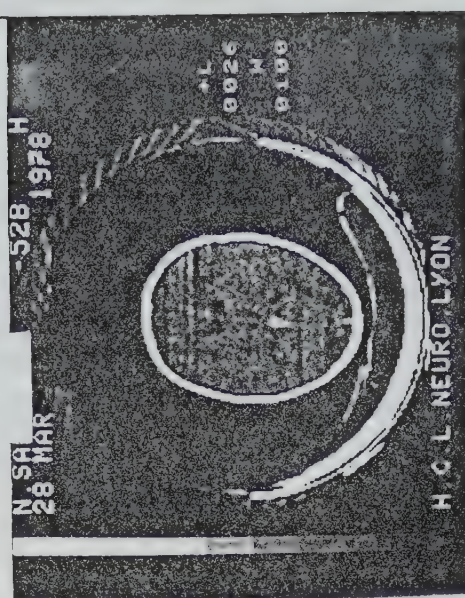
SA... Nicolas. Chez ce nourrisson de 2 mois et demie, deuxième cas de notre série, le diagnostic étiologique fut rapidement suspecté par l'allure clinique de l'affection, la notion d'un herpès labial récent chez la mère et la mise en évidence d'une immunofluorescence spécifique sur les leucocytes du L.C.R. à J3. La constatation le même jour d'un examen T.D.M. strictement normal, alors que l'enfant n'était que somnolent, représentait un élément de très bon pronostic. Le traitement par ARA-C a été instauré de suite et notre petite malade survécut, ne gardant comme séquelles qu'une hémiparésie droite, surtout nette au membre supérieur.

Dans le protocole de surveillance, un nouveau scanner a été décidé neuf mois plus tard et nous avons été très étonnés de découvrir, au niveau de l'hémisphère gauche, "... un processus atrophique avec accentuation des sillons au niveau du cortex, mais surtout une volumineuse lésion, non modifiée par l'injection intraveineuse de produit de contraste, siégeant dans la région temporale gauche, remontant assez haut vers la corticalité, entourée d'une petite zone hypodense, et dont les chiffres de densité sont très évocateurs d'une calcification. Il existe en regard une discrète dilatation du ventricule latéral. La vallée sylvienne est élargie du côté gauche et la calcification du plexus choroïde est légèrement attirée. L'ensemble de ces signes étant plutôt en faveur d'une image séquelairale d'un ramollissement partiellement calcifié (Docteur J. DUQUESNEL)." Les limites nettes, sans modification après injection de produit de contraste de la lésion, sa topographie temporale, sa localisation unilatérale stricte, l'attraction-dilatation des structures ventriculaires en regard avec élargissement des sillons permettent de conclure à des séquelles d'encéphalite herpétique. D'autre part, l'importance de ces séquelles alors que le traitement a été débuté avec un scanner normal nous permettent d'émettre un doute sur l'action antivirale de l'ARA-C.

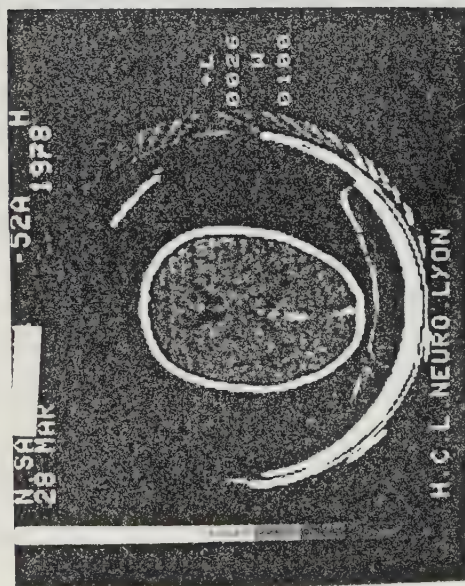
- N° 2 -



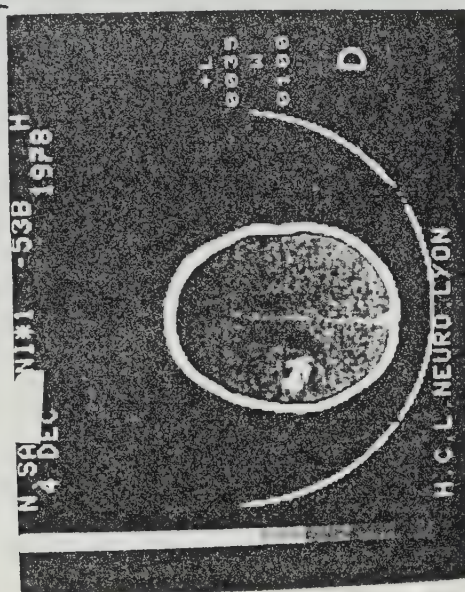
- N° 2 -



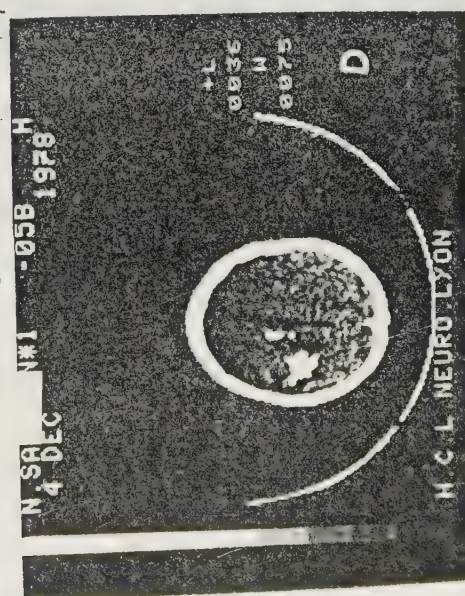
- N° 1 -



- N° 16 -



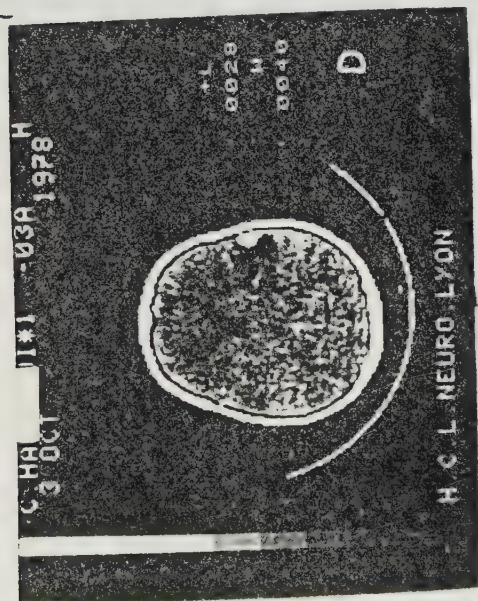
- N° 1a



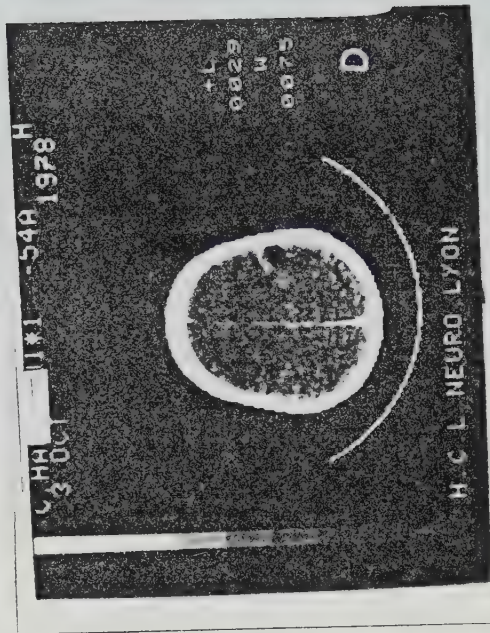
HA... Choucri. Chez ce nourrisson de 12 mois, la symptomatologie pouvait aussi bien correspondre au diagnostic de processus expansif intra-cérébral ou d'encéphalite. Sur ces données, un scanner a été décidé et pratiqué à J4. Il montrait "... dans un premier temps, opacité dense, ayant la valeur caractéristique du sang extravasé, entouré d'un halo d'odèmes, siégeant dans la région frontale postérieure droite, à hauteur du carrefour ventriculaire et ayant tous les caractères d'un hématome post-traumatique. Il existe une discrète hypodensité en regard, presque en miroir, le maximum des lésions se situant quand même à droite où on note un écrasement du système ventriculaire et une déviation du troisième ventricule vers la gauche. Après injection de produit iodé, la zone de contusion périhémorragique droite se borde de manière irrégulière par du tissu qui s'imprègne, et on retrouve des zones imprégnées en miroir à gauche, également en faveur d'une contusion à ce niveau. Il s'agit donc d'images vraisemblablement non en rapport avec un processus inflammatoire ou infectieux, mais plutôt avec un traumatisme ayant donné des lésions diffuses dont une plus importante et plus hémorragique à droite (Docteur J. DUQUESNEL)." L'aspect T.D.M. des lésions étant en faveur d'épanchements hémorragiques, une artériographie carotidienne droite a été effectuée sous anesthésie générale le lendemain (J5). Elle mit en évidence "... un écartement des deux branches post-insulaires dans la région pariétale moyenne, avec clarté au temps parenchymateux, l'ensemble pouvant correspondre à une zone d'hémorragie ou d'œdème." Ainsi, grâce à l'artériographie carotidienne, bien que le scanner soit plutôt en faveur d'épanchements hémorragiques, le diagnostic d'encéphalite a été retenu, probablement d'origine herpétique sur la notion d'une stomatite à l'entrée, l'aspect clinique de la maladie et les résultats des examens neuro-radiologique, le scanner montrant des zones de nécrose avec important œdème, de siège frontal droit préférentiel, évoquant l'encéphalite herpétique de mauvais pronostic vu l'ampleur des lésions.

A J5 donc, l'enfant a été mis sous ARA-C, ce qui n'empêche malheureusement pas l'issue fatale.

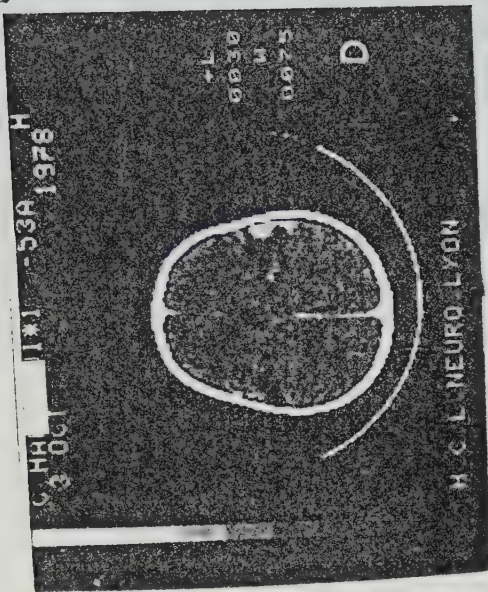
Cette observation montre bien les difficultés du diagnostic différentiel des images T.D.M.. En effet, elle prouve la nécessité de la mise en corrélation des résultats des différents examens, neuroradiologiques, biologiques, et E.E.G., pour réfuter ou retenir le diagnostic de méningo-encéphalite herpétique.



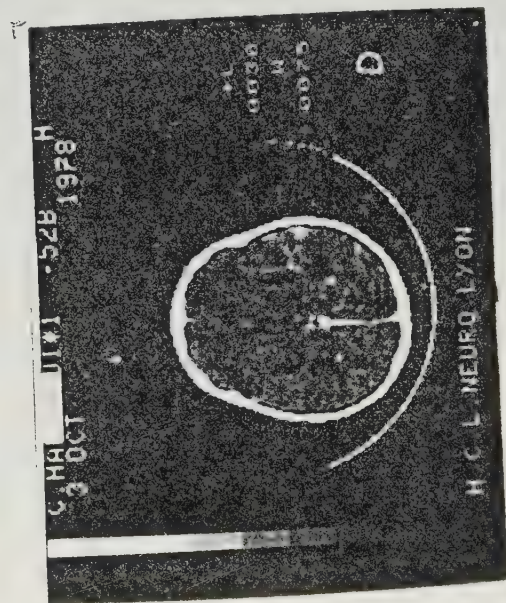
- 001 -



- 004 -



- 002 -



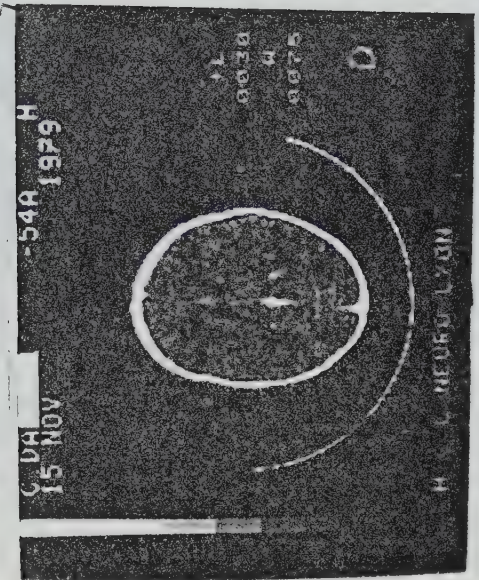
- 003 -

DA... Christelle. Chez ce nourrisson de 5 mois, comme chez les trois autres d'ailleurs, l'aspect clinique de la maladie ne permettait pas de trancher entre processus expansif intra-cérébral, thrombophlébite cérébrale ou encéphalite aiguë. Chez elle, de plus, il fallait aussi écarter ceux de méningite purulente décapi-tée par les antibiotiques et d'oedème cérébral secondaire à un état de mal convulsif primitif banal ayant duré 45 minutes. Le scanner apparaissait comme l'examen de choix pour trancher entre ces différents diagnostics. Il fut pratiqué à J₃ et montra : "... avant injection de produit de contraste, les différentes coupes réalisées, ne montrent pas de déplacement du troisième ou du quatrième ventricule. Les ventricules latéraux ne sont pas dilatés mais il existe indiscutablement une corne occipitale droite écrasée, associée à un aspect hypodense de l'ensemble de l'hémisphère droit, à prédominance temporo-occipitale. Après injection de produit iodé, il existe une très discrète imprégnation au niveau de la vallée sylvienne droite, sans limites précises. Tout ceci évoquant les diagnostics de thrombo-phlébite, de thrombose artérielle ou éventuellement d'encéphalite." Le diagnostic de méningo-encéphalite herpétique fut retenu sur l'évolution de la symptomatologie, les données de la ponction lombaire, de l'E.E.G. et du scanner. Le traitement par le VIR-A à doses efficaces fut commencé sans tarder. Malgré cela, l'évolution clinique a été très décevante et un nouvel examen T.D.M. a été pratiqué à J₂₉. Il montra des lésions typiques de séquelles de méningo-encéphalite herpétique, identiques à celles décrites par BUGE et coll. (15). Il s'agit d'une "... atrophie diffuse, bilatérale, toujours prédominante à droite, mais intéressant l'ensemble du cerveau, avec augmentation de taille du système ventriculaire, apparition de nombreux sillons au niveau de la corticalité, visualisation anormale de la vallée sylvienne, avec une curieuse image bordée et hétérogène occipitale médiane. L'atrophie a une telle importance à droite qu'elle a entraîné un décollement antérieur avec épanchement sous dural vraisemblablement à liquide clair, type hydrome. Donc, destruction diffuse et bilatérale des hémisphères cérébraux. A posteriori, le diagnostic d'encéphalite est certain".

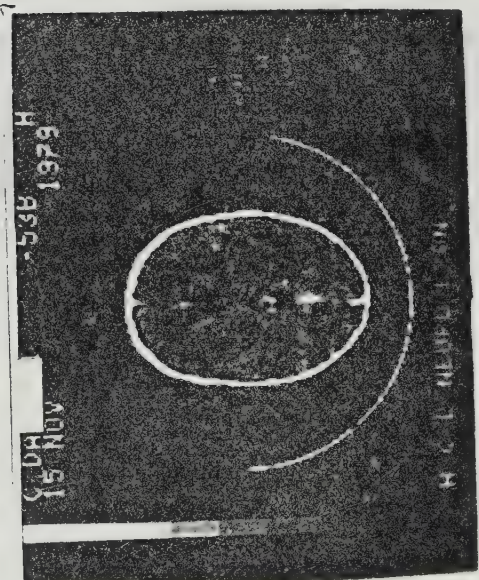
Cette observation montre également que le scanner seul ne suffit pas à affirmer le diagnostic d'encéphalite herpétique.

Le premier examen T.D.M. était évocateur mais l'importance de l'hypodensité, atteignant tout l'hémisphère droit, faisait douter du diagnostic d'encéphalite. Sa topographie préférentielle temporo-occipitale évoquait l'étiologie herpétique. L'importance des lésions laissait supposer un pronostic très sombre.

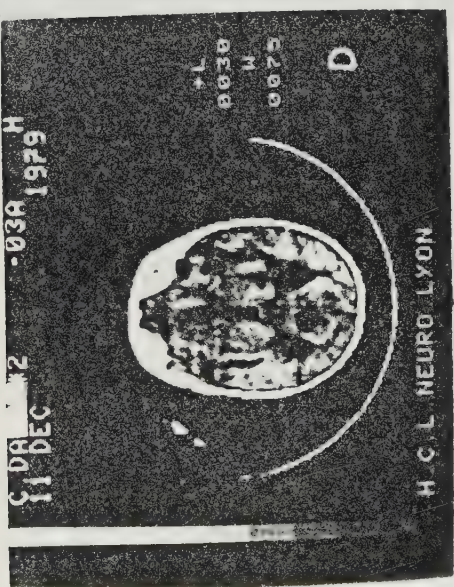
Le deuxième scanner nous a surpris par la massivité de l'atrophie cérébrale, diffuse et bilatérale. Il permet de juger de l'extraordinaire génie évolutif et destructif de la maladie.



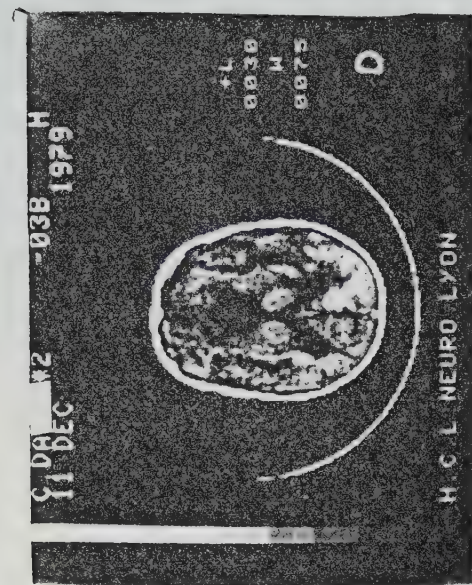
- n.º 8 -



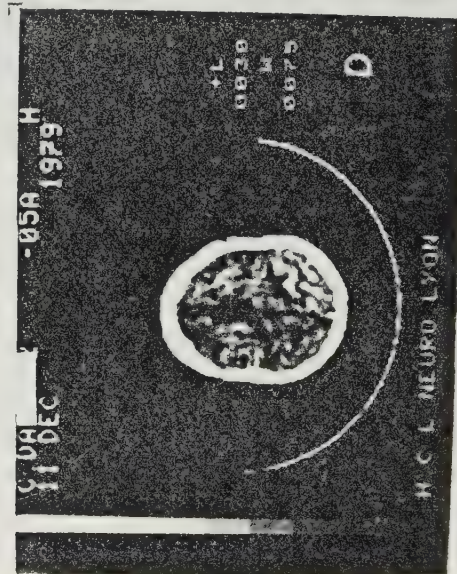
- n.º 1 -



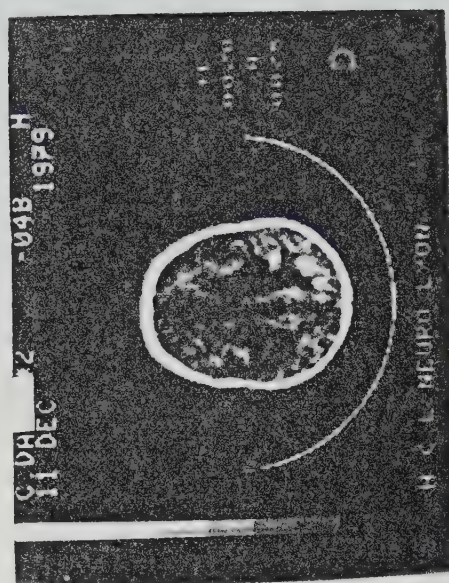
-n°1-



-n°2-



-n°4-



-n°3-

5 - CONCLUSION

La tomодensitométrie apparaît comme un examen indispensable au diagnostic et au pronostic des méningo-encéphalites herpétiques, à la condition qu'elle soit mise en corrélation avec les autres examens (E.E.G., biologie du L.C.R., examens immunologiques et artériographie carotidienne si besoin) et avec la scène clinique. De plus, elle peut orienter le choix optimal du lieu de la biopsie cérébrale si celle-ci doit être pratiquée(15, 22).

ESSAI DE SCHEMATISATION DE LA CONDUITE A TENIR PRATIQUE DEVANT UN ENFANT
SUSPECT DE MENINGO-ENCEPHALITE HERPETIQUE.

I - DIAGNOSTIC POSITIF

Les difficultés du diagnostic positif sont en fait celles du diagnostic différentiel des encéphalopathies aiguës convulsivantes du nourrisson. Sous cette appellation, HUAULT et coll. (56) réunissent des syndromes cérébraux comportant en association, divers troubles de conscience, des convulsions, des paralysies et des mouvements involontaires et ayant comme particularité commune d'avoir un début aigu et une certaine durée (quelques jours au minimum). Ils classent ces syndromes en trois situations cliniques essentielles :

- les encéphalopathies aiguës avec syndrome inflammatoire du L.C.R. et signes neurologiques diffus, où les troubles de conscience et les anomalies E.E.G. non spécifiques sont constants, les convulsions généralisées fréquentes et les troubles déficitaires bilatéraux possibles. Le principal diagnostic est celui de l'encéphalite aiguë, rarement intégrable à un contexte étiologique particulier, le plus souvent donc primitive, de diagnostic étiologique difficile, où le virus herpétique apparaît souvent en cause. Les autres diagnostics sont les méningites purulentes aiguës et les méningites tuberculeuses à début aigu.
- les encéphalopathies aiguës avec signes inflammatoires dans le L.C.R. et signes neurologiques en foyer, où surtout deux diagnostics sont à discuter : l'encéphalite aiguë pseudo-tumorale, en général d'origine herpétique, et l'abcès cérébral. Les autres diagnostics possibles mais beaucoup plus rares sont ceux de thrombophlébite cérébrale, de méningite bactérienne avec hémiplégie, de méningite tuberculeuse à début aigu avec hémiplégie ou de leucoencéphalite hémorragique de HURST.
- les encéphalopathies aiguës sans signes inflammatoires dans le L.C.R. et sans signes focaux. Dans cette situation et selon le contexte clinique et biologique, on évoquera une encéphalite aiguë, diagnostic d'évolution et d'élimination, une maladie extra-neurologique à l'origine d'un tel tableau par l'intermédiaire de troubles métaboliques ou circulatoires (maladies respiratoires, rénales, digestives, hépatiques, diabète ...), une encéphalopathie aiguë au décours d'une maladie virale (syndrome de REYE par exemple), une intoxication médicamenteuse ou accidentelle, une maladie génétique à expression intermittente (aminoacidopathie ...) et aussi un diagnostic différentiel important, celui d'un état de mal convulsif durant depuis plusieurs heures à jours.

L'étiologie herpétique apparaît donc comme fréquente dans au moins deux de ces situations. D'autre part, le pronostic de la méningo-encéphalite du nourrisson étant très sombre, il semble que ce soit donc un diagnostic à évoquer d'emblée afin d'en faire le plus rapidement possible la preuve pour permettre un traitement qui sera d'autant plus efficace qu'il sera plus précoce.

Dès l'arrivée du malade, il est essentiel de noter les éléments d'orientation du diagnostic qui sont : le caractère diffus ou focal des signes neurologiques, l'état du L.C.R., le contexte pathologique général, quelques examens complémentaires systématiques (radiographie pulmonaire, recherche d'une hématurie, d'une protéinurie, ASTRUP, ionogramme, glycémie, ammoniémie), ainsi qu'un interrogatoire soigneux de l'entourage à la recherche d'un élément d'orientation étiologique. Les résultats de toutes ces données permettent parfois de faire entrer le cas clinique dans une des situations précédemment décrites. Ce fut le cas pour les observations n° 2 et n° 4 où dès le deuxième jour après les convulsions, les troubles neurologiques en foyer, l'atteinte progressivement croissante de l'état de conscience et la présence de nombreux éléments dans le L.C.R. (160 éléments par mm^3 dans le cas n° 2 et 96 éléments par mm^3 dans le cas n° 4) permettaient de parler pour ces malades d'"encéphalopathie aiguë" avec signes inflammatoires dans le L.C.R. et avec signes neurologiques en foyer", situation où les deux diagnostics à évoquer en priorité sont ceux d'encéphalite aiguë pseudo-tumorale en général d'étiologie herpétique et d'abcès cérébral (56). Par contre, dans le cas des observations n° 1 et n° 3, les situations étaient moins nettes du fait de la pauvreté du L.C.R. en éléments (24 éléments par mm^3 dans le cas n° 1 et 4 éléments par mm^3 dans le cas n° 3) ce qui égarait le diagnostic. IL n'empêche que dans notre série, les tableaux cliniques sont tous pratiquement superposables, de type pseudo tumoral, ce qui laisse supposer qu'il s'agit d'une manifestation clinique fréquente de la méningo-encéphalite herpétique chez le nourrisson et que la constatation d'un tel tableau chez un nourrisson doit faire évoquer le diagnostic.

Une fois le diagnostic de méningo-encéphalite herpétique évoqué, il faut, et ce, le plus rapidement possible, chercher à le confirmer ou à l'infirmier. Pour cela, nous disposons de trois examens complémentaires essentiels à mettre en oeuvre simultanément. Il s'agit de :

- la recherche des antigènes herpétiques sur les leucocytes du L.C.R. par immunofluorescence directe ou indirecte. C'est un examen fiable quand toutes les étapes de sa réalisation sont parfaitement exécutées. Un résultat positif apporte, sinon une preuve absolue de la responsabilité du virus herpétique dans la genèse de la maladie, tout au moins une très forte présomption et autorise la mise immédiate du malade au traitement spécifique. Par contre, les faux négatifs sont fréquents et ne permettent pas de trancher. Dans ce cas, il faut refaire examen tous les jours jusqu'au huitième jour, car il semble qu'ensuite on n'obtienne plus de résultats positifs (GRUMBACH et coll. (48). Il faut également rappeler que cette technique ne permet pas exclusivement la mise en évidence des antigènes de l'H.S.V., mais aussi d'autre virus tels que le virus d'EPSTEIN BARR, le C.M.V. ... (DAYAN et coll. (32).

- L'électroencéphalogramme qui, par l'enregistrement d'anomalies caractéristiques, apporte aussi une forte présomption. Là-aussi, l'absence d'enregistrement des grapho-éléments caractéristiques n'est pas rare et ne permet aucune conclusion. Il semble que des enregistrements quotidiens (ou même pluriquotidiens les premiers jours) jusqu'au dixième ou au quinzième jour de la maladie, augmentent les chances d'un enregistrement positif.
- La tomodensitométrie ou scanner. C'est un examen d'indication encore relativement récente qui peut être très intéressant dans ce genre de pathologie. Tantôt il permettra d'évoquer le diagnostic d'encéphalite, laissant suspecter l'étiologie herpétique sur la localisation caractéristique des lésions, tantôt il ne permettra pas de trancher entre divers diagnostics comme ceux de processus expansif intracérébral, de thrombophlébite cérébrale ou d'encéphalite, et il faudra alors s'aider de l'artériographie carotidienne sans attendre.

En fait, si tous ces examens sont indispensables, ils ne permettent pas souvent d'affirmer le diagnostic positif de façon précoce. Le plus souvent, le diagnostic de méningo-encéphalite herpétique s'impose à l'esprit ou est simplement parmi les diagnostics possibles, ceci sur l'ensemble des résultats de ces examens et surtout sur les données cliniques et biologiques. Il faut accorder la plus grande attention à une symptomatologie d'allure neuro-chirurgicale, où les crises convulsives sont subintrantes et rebelles au traitement, et où il existe des signes neurologiques en foyer, surtout quand ceci fait suite à une affection O.R.L. banale chez le nourrisson (une rhinopharyngite fébrile par exemple). La recherche d'une infection herpétique récente dans l'entourage du petit malade est primordiale et sa présence est un élément d'orientation de choix.

II - TRAITEMENT

Le traitement actuel avec la VIDARABINE n'est vraiment efficace et WHITLEY et coll. (105) l'ont bien montré, que s'il est instauré tôt, avant l'apparition des troubles de conscience graves. D'après THOMSON et coll. (98), nous ne disposerions le plus souvent que de quarante huit heures après la première convulsion pour débiter le traitement. Ce délai correspond en effet, en moyenne, au laps de temps écoulé entre la première convulsion et l'apparition des troubles de conscience graves dans notre série (48 heures) dans les cas n° 1 et n° 2, à peine 48 heures dans le cas n° 3 et quelques heures seulement dans le dernier cas). La recherche du diagnostic positif est donc une véritable course contre la montre, course qui, il faut bien le dire, est le plus souvent perdue d'avance.

Actuellement, alors que nous disposons d'un médicament qui a fait la preuve de son efficacité et de son innocuité, plusieurs questions restent posées :

- faut-il toujours attendre une preuve sérieuse de la responsabilité de l'H.S.V. dans la genèse d'une maladie avant de commencer le traitement ?
- faut-il traiter, même si le diagnostic n'est qu'évoqué, eu égard au pronostic très sombre de l'affection (attitude prise par EGGERS et coll. (36) ?
- faut-il traiter les malades comateux, même si nous avons la preuve absolue qu'il s'agit bien d'une méningo-encéphalite herpétique, alors que WHITLEY et coll. (105) ont montré qu'il était alors illusoire d'espérer une survie de qualité acceptable ?

P L A N

I N T R O D U C T I O NLA MENINGO-ENCEPHALITE HERPETIQUE DU NOURRISSON

	<u>PAGES</u>
I - GENERALITES -----	12-13
II - HISTORIQUE -----	13-14
III - PATHOGENIE : -----	14-16
1 - Le virus herpès simplex	14
2 - Situation chronologique de l'encéphalite au cours de l'infection herpétique	15
3 - Mécanismes de diffusion du virus vers le cerveau	15
4 - Neuropathologie des encéphalites herpétiques	15-16
IV - ASPECTS CLINIQUES : -----	17-18
1 - Facteurs favorisants	17
2 - Clinique	17-18
V - FORMES CLINIQUES : -----	18
1 - Forme méningo-encéphalite aiguë	18
2 - Forme prolongée	18
3 - Forme neurochirurgicale	18
VI - EXAMENS COMPLEMENTAIRES : -----	18-23
1 - Le fond d'oeil	18
2 - Etude du L.C.R.	19
3 - Electroencéphalogramme - Echoencéphalogramme	19
4 - Explorations neuroradiologiques et isotopiques : -----	20
a - Artériographie carotidienne	20
b - Scintigraphie	20
c - Scanner	20
5 - Réactions sérologiques	20-21
6 - Isolément du virus du système nerveux central	21-22
7 - Mise en évidence des antigènes spécifiques de l'infection herpétique	
a - Immunofluorescence spécifique	22-23
b - Autres méthodes	23

VII - TRAITEMENT : -----	23-27
1 - Traitement symptomatique	23-24
2 - Traitement spécifique : les antiviraux : -----	24-26
a - IDUVIRAN	24
b - ARACYTINE	24
c - VIDARABINE	25-26
d - ACYCLOVIR	26
3 - Autres traitements : -----	26-27
a - Neurochirurgie	26
b - Isoprinoside	27
c - Association : ARACYTINE + L. ASPARGINASE	27

N O S O B S E R V A T I O N S

I - OBSERVATION N° 1 -----	28-31
II - OBSERVATION N° 2 -----	31-35
III - OBSERVATION N° 3 -----	36-38
IV - OBSERVATION N° 4 -----	39-43

D I S C U S S I O N

I - L'ELECTROENCEPHALOGRAMME : -----	47-55
1 - Introduction	47
2 - Description des images E.E.G.	47-48
3 - Critique des données E.E.G.	49
4 - Parallèle avec nos observations	50-55
5 - Conclusion	55
II - LE SCANNER : -----	56-67
1 - Description des aspects tomodensitométriques dans les encéphalites aiguës nécrosantes	56-57
2 - Diagnostic différentiel des aspects T.D.M.	58
3 - Intérêt dans le pronostic	58
4 - Parallèle avec nos observations	59-66
5 - Conclusion	67

ESSAI DE SCHEMATISATION DE LA CONDUITE A TENIR DEVANT UN ENFANT PRESENTANT UNE
ENCEPHALOPATHIE AIGUE CONVULSIVANTE.

I - DIAGNOSTIC POSITIF ----- 68-70

II - TRAITEMENT ----- 70-71

CONCLUSIONS ----- 75

B I B L I O G R A P H I E ----- 76

C O N C L U S I O N S

Avec la découverte de quatre cas de méningo-encéphalite herpétique chez des nourrissons hospitalisés à l'Hôpital Debrousse dans le Service d'Urgence et de Réanimation du Docteur Hartemann, il nous est apparu intéressant de faire le point sur cette maladie à cet âge de la vie. Les trois premiers nourrissons ont été traités par l'ARAC-C et le dernier par le VIRA-A. Les résultats rejoignent ceux de la littérature : deux décès, une encéphalopathie profonde et une guérison avec comme séquelle une hémiparésie droite.

Le tableau clinique étant quelque peu différent chez le nourrisson par rapport à l'enfant ou à l'adulte, nous avons fait un rappel clinique, biologique et paraclinique de la maladie, insistant sur les particularités pathogéniques et symptomatologiques propres au nourrisson, développant plus longuement les chapitres traitant de la mise en évidence des antigènes viraux par l'immuno-électrophorèse spécifique du L.C.R., qui reste un examen très précieux quand toutes les étapes de sa réalisation sont respectées, et de la biopsie cérébrale qui ne semble pas d'indication aussi systématique que chez les sujets plus âgés. Enfin, nous avons passé en revue tous les traitements utilisés actuellement dans cette maladie, en insistant sur les nouveaux antiviraux que sont le VIRA-A et l'ACYCLOVIR.

Le diagnostic positif de cette maladie restant difficile, après l'exposé de nos quatre observations, nous avons décrit plus en détail deux examens paracliniques particulièrement intéressants pour arriver au diagnostic. Il s'agit de l'électro-encéphalogramme et de la tomodensitométrie. L'électroencéphalogramme apporte une aide très appréciable dans un certain nombre de cas, plus ou moins élevé selon les auteurs. Dans notre série, les graphoéléments caractéristiques de l'affection ne furent jamais enregistrés du fait de l'intensité et de la durée de l'état de mal convulsif dans lequel étaient tous ces nourrissons. La tomodensitométrie devrait devenir un examen à effectuer systématiquement devant toute encéphalopathie aiguë convulsivante du nourrisson. En effet, elle peut parfois orienter le diagnostic de façon décisive alors que les autres examens ne permettent aucune conclusion. De plus, elle permet de formuler un pronostic selon l'importance et l'étendue des lésions.

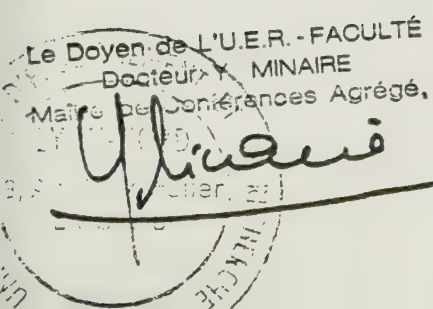
Enfin, en dernier lieu, nous avons essayé de dégager une ligne de conduite à tenir pratique devant ces enfants où il est toujours très difficile d'établir un diagnostic de certitude rapidement et où nous n'avons pas le droit de compter sur le temps pour nous apporter la solution, tant l'urgence du traitement est grande.

Le Président de la Thèse
Professeur LARBRE

~~VL~~ et PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 10 AVR 1990

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADALARD (B.P.F.), DOBBING (J.) and SANDS (J.) -
A comparison of effects of cytosine arabinoside and adenine arabinoside on some aspects of brain growth and development in the rat. -
J. Infect. Dis., 1975, 54, 33-39.
- 2 - ALFORD (C.A. Jr) and WHITLEY (R.J.) -
Treatment of infections due to herpesvirus in humans : a critical review of the state of the art. -
J. Infect. Dis., vol. 133, supplement, June 1976, A101-A108.
- 3 - ARONSON (M.D.), PHILLIPS (C.F.), GUMP (D.W.), ALBERTINI (R.J.) and PHILLIPS (C.A.) -
Vidarabine therapy for severe herpesvirus infections. An unusual syndrome of chronic varicella and transient immunologic deficiency. -
J.A.M.A., March 29, 1976, vol. 235, n° 13, 1339-1342.
- 4 - BALFOUR (H.H.), LOKEN (M.K.) and BLAW (M.E.) -
Brain scan in a patient with herpes simplex encephalitis. -
J. Pediat., 1967, 71, 404.
- 5 - BARINGER (J.R.) -
Tubular aggregates in endoplasmic reticulum in herpes-simplex encephalitis. -
New Engl. Med., vol. 285, n° 17, 943-945.
- 6 - BARCLAY (W.R.) -
Antiviral drugs. -
J.A.M.A., Dec. 5, 1977, vol. 238, n° 23.
- 7 - BERGOUIGNAN (M.), JULIEN (J.), VITAL (Cl.) et DUVERT (M.) -
Notre expérience de l'encéphalite aiguë nécrosante. Mise en évidence du virus herpétique au microscope électronique. -
Presse Med., 27 Mars 1968, 76, n° 15, 709-714.
- 8 - BERNHEIM (M.), SOHIER (R.), LANTERNIER (J.), BIANCO (E.) PEILLARD (M.) et CHALLUT (F.) -
Encéphalite herpétique chez un enfant. Etude clinique et biologique.
Rev. Med. Lyon, Mai 1954, 361-364.
- 9 - BERTRAND (J.L.), MONIER (P.) -
Encéphalite herpétique du nourrisson. -
Nouv. Presse Med., 1979, 8, 1260.
- 10 - BETTS (R.F.), ZAKY (D.A.), GORDON DOUGLAS (R.) and ROYER (G.) -
Ineffectiveness of subcutaneous cytosine arabinoside in localized herpes zoster. -
Ann. Intern. Med., 82, 778-783, 1975.

- 11 - BLENDEN (D.C.) -
Recognition of herpesvirus antigen in biopsied skin from a patient with encephalitis. -
New Engl. J. Med., April 1, 1976, 784.
- 12 - BOSTON INTERHOSPITAL VIRUS STUDY GROUPE AND THE N.I.A.I.D. - SPONSORED COOPERATIVE ANTIVIRAL CLINICAL STUDY -
Failure of high dose 5-iodo-2'-deoxyuridine in the therapy of herpes simplex virus encephalitis. Evidence of unacceptable toxicity. -
New Engl. J. Med., March 20, 1975, vol. 292, n° 12, 599-603.
- 13 - BREEDEN (C.J.), HALL (T.C.), TYLER (H.R.) -
Herpes simplex encephalitis treated with systemic 5-iodo-2'-deoxyuridine. -
Ann. Intern. Med., 1966, 65, 5, 1050-1056.
- 14 - BRITISH MEDICAL JOURNAL -
Herpes encephalitis.
March 4, 1972, 582-584.
- 15 - BUGE (A.), METZGER (J.), RANCUREL (G.), GARDEUR (D.), FOHANNO (F.) et PERTUISET (B.F.) -
Les aspects tomodensitométriques (C.T. SCAN) des encéphalites aiguës nécrosantes herpétiques (7 cas). Premières tentatives thérapeutiques par l'ISOPRINOSINE. -
Rev. Neurol. (Paris), 1979, 135, 5, 401-416.
- 16 - CANNON (N.J.), CH'IENT (L.T.), DISMUKES (W.E.), BUCHANAN (R.A.) and ALFORD (C.A.) -
The effect of adenine arabinoside (ARA-A) on cytomegalovirus (C.M.V.) infection. -
Clin. Res., U.S.A., 1973, 21, 3.
- 17 - CAPPEL (R.) et KLASTERSKY (J.) -
L'infection herpétique du système nerveux central. Diagnostic et traitement. -
Nouv. Presse Med., 14 Octobre 1972, 1, n° 36, 2395-2398.
- 18 - CAPPEL (R.), VAN BEERS (D.) et CLINET (G.) -
Infections aiguës du système nerveux central. Signification de la présence d'anticorps antiviraux dans le L.C.R. -
Nouv. Presse. Med., 9 Février 1980, 9, n° 7, pp. 433-436.
- 19 - CARON (J.C.) et PETIT (H.) -
La forme subaiguë de la méningoencéphalite herpétique. -
Nouv. Presse Med., 14 Février 1973, 2, n° 7.
- 20 - CHANG (T.) and GLAZKO (A.J.) -
Effect of an adenosine deaminase inhibitor on the uptake and metabolism of arabinosyl adenine (VIDARABINE) by intact human erythrocytes. -
Research Communication in chemical pathology and pharmacology, vol. 14, n° 1, May 1976, 2199.

- 21 - CHANG (T.W.) -
A caution on treatment of encephalitis with VIDARABINE. -
New Engl. J. Med., April 5, 1979, vol. 300, n° 14, 796-797.
- 22 - CHARNEY (E.B.), DRECCHIO (E.J.), ZIMMERMAN (R.A.) and BERMAN (P.H.) -
Computerized tomography in infantile encephalitis. -
Am. J. Dis. Child, vo. 133, Aug. 1979, 803-805.
- 23 - CHECK (W.) -
Herpes encephalitis is successfully treated. -
J.A.M.A., Sept. 12, 1977, vol. 238, n° 11, 1121-1126.
- 24 - CH' IEN (L.T.), BENTON (J.W.), BUCHANAN (R.A.) and ALFORD (R.A.) -
Adenine arabinoside (ARA-A) treatment of severe pox and herpe-
tic infections of man. -
Pediat. Res., 1972, 384. ,
- 25 - CH' IEN (L.T.), CANNON (N.J.), DISMUKES (W.E.), BUCHANAN (R.A.) and
ALFORD (C.A.) -
Concurrent infections with human type 1 and 2 herpes virus
hominis and response to adenine arabinoside. -
Clin. Res., U.S.A., 1973, 21, 61.
- 26 - CH' IEN (L.T.), WHITLEY (R.J.), NAHMIAS (A.J.), BUCHANAN (R.A.) and
ALFORD (C.A.) -
Adenine arabinoside (ARA-A) and neonatal herpes simplex virus
infection. -
Clin. Res., 1973, 22, 88 A.
- 27 - CH' IEN (L.T.), CANNON (N.J.), WHITLEY (R.J.), DIETHELM (A.G.),
DISMUKE (W.E.), SCOTT (C.W.), BUCHANAN (R.A.) and ALFORD (C.A.) -
Effect of adenine arabinoside on cytomegalovirus infections. -
J. Infect. Dis., vol. 130, n° 1, July 1974, 32-40.
- 28 - CH' IEN (L.T.), WHITLEY (R.J.), NAHMIAS (A.J.), LEWIN (E.B.),
LINEMANN (C.C.), FRENKEL (L.D.), BELLANTI (J.A.), BUCHANAN
(R.A.) et ALFORD (C.A.) - Antiviral chemotherapy and neonatal
herpes simplex virus infection : a pilot study. Experience with
adenine arabinoside (ARA-A). -
Pediatrics, vol. 55, n° 5, May 1975, 679-685.
- 29 - CHO (C.T.), FENG (K.K.) and BRAHMACUPTA (N.) -
Synergistic antiviral effects of adenine arabinoside and humo-
ral antibodies in experimental encephalitis due to herpes virus
hominis. - *Dis.*
The J. Infect., vol. 133, n° 2, Feb. 1976, 157-167.
- 30 - COURBE-MICHOLLET (B.) -
L'E.E.G. dans l'encéphalite herpétique de l'enfant. -
Thèse, Med. Lyon, 1973, n° 15.
- 31 - DENOYEL (G.A.) et QUENIN (P.) -
La prophylaxie des maladies infectieuses à virus. -
Lyon Pharmaceutique, 1974, 25, 6, 691-703.

- 32 - DAYAN (A.D.) and STOKES (M.I.) -
Rapid diagnosis of encephalitis by immunofluorescent examination of cerebrospinal fluid cells. -
Lancet, 1973, 1, 177-179.
- 33 - DIANA (G.D.) and PANCIE (F.) -
Chemotherapy of virus diseases. -
Angew Chem. Int. Edien., 1976, 15, 7, 416-422.
- 34 - DODGE (Ph. R) and CURE (Ch. W.) -
Acute encephalitis with intranuclear cellular inclusions. A non fatal case of probable herpetic etiology diagnosed by biopsy. -
New Engl. J. Med., 1956, 255, 849.
- 35 - DUPONT (M.), MORTELMANS (L.), BALERIAUX-WAHA (D.), BOLLAERT (A.) and JEANMART (L.) -
Inflammatory disease of the brain in clinical computed tomography. -
Cités par BUGÉ et coll. (15).
- 36 - EGGERS (Ch.), SCHMITT (H.P.), SCHEFFNER (D.) und KELLER (H.) -
Die isolierte herpes simplex-enzephalitis (HSE) im Kindesalter. -
Klin. Pädiat., 190 (1978), 479-493.
- 37 - ELCHARDUS (J.F.) -
Herpes de l'enfant. -
Rev. Prat. Paris, 21 Nov. 1970, Tome XX, n° 30, 4825-4832.
- 38 - ELLISON (P.H.) and HANSON (P.A.) -
Herpes simplex : a possible cause of brain-stem encephalitis. -
Pediatrics, vol. 59, n°2, Feb. 1977, 240-243.
- 39 - ESCANDE (J.P.) -
Données récentes sur l'herpès. -
Nouv. Presse Med., 27 Nov. 1971, vol. 79, n° 51.
- 40 - FARFOR (J.A.) -
L'encéphalite par l'herpès simplex traitée par l'adénine arabinoside (ARA-A). -
Cah. Med. T. 3, n° 15, 12 Déc. 1977, 901-902.
- 41 - FRANK (A.L.) and TUCKER (G.) -
Isolation of herpes simplex type 1 from ventricular fluid of an infant with encephalitis. -
J. Pediat., April 1978, vol. 92, n° 4, 601-602.
- 42 - GACHES (J.) -
Activités périodiques en E.E.G. -
Rev. E.E.G., Neurophysiol., 1971, 1, 9, 33.
- 43 - GACHES (J.) et ARFEL (G.) -
Certitude et suspicions d'encéphalites herpétiques. Aspects E.E.G. -
Encéphale, 1972, 1, 40.

- 44 - GACHES (J.) et LE BEAU (J.) -
Apport de l'E.E.G. au diagnostic et au traitement neurochirurgical précoce des encéphalites herpétiques. -
Neurochirurgie, 1978, 24, 117-122.
- 45 - GERBEAUX (J.) et MALLET (R.) -
L'infection herpétique chez le nouveau-né. Tentatives de traitement. -
Rev. Prat., 21 Nov. 1970, T. XX, n° 30, 4821-4822.
- 46 - GOODMAN (E.L.), LUBY (J.P.) and JOHNSON (M.T.) -
Prospective double-blind evaluation of topical adenine arabinoside in male herpes proenitalis. -
Antimicrobial Agents Chemother., Déc. 1975, vol. 8, n° 6, 693-697.
- 47 - GRIFFITH (J.F.), FITZWILLIAM (J.F.), CASAGRANDE (S.) and BUTLER (S.R.) -
Experimental herpes simplex virus encephalitis : comparative effects of treatment with cytosine arabinoside and adenine arabinoside. -
J. Infect. Dis., vol. 132, N° 5, nov. 1975, 506-510.
- 48 - GRIFFITH (J.F.) and CH'IEN (L.T.) -
Viral infections of the central nervous system. -
Antiviral agents and viral diseases of man, edited by Galasso (G.J.) and al., Raven Press, New-York, 1979, ch. 10, 491-529.
- 49 - GRUMBACH (K.), BARINGER (J.R.) and KLASSEN (T.) -
Herpes simplex antigen in rabbit cerebrospinal fluid. -
The Lancet, 1977, 1, 149.
- 50 - HARTEMANN (E.), SENANEUCH (C.), DENOYEL (G.A.), NOYRIGAT (C.) et CLOPPET (H.) -
Encéphalite herpétique du nourrisson. Un cas d'évolution favorable. -
Nouv. Presse Med., 1978, 7, 3146-3147.
- 51 - HARTEMANN (E.) -
Encéphalite herpétique du nourrisson. -
Nouv. Presse Med., 31 Mars 1979, 8, n° 15, 1261.
- 52 - HAYNES (R.E.), SHERARD (E.S.), CRAMBLETT (H.G.), AZIMI (P.H.) and HILTY (M.D.) -
Treatment of herpes virus encephalitis with iododeoxyuridine. -
Pediat. Pharm. and Therap., vol. 83, n° 1, 102-105.
- 53 - HEURTEMATTE (J.), TALAMET (J.), CHIPPAUX-HYPPOLITE (Cl.), GUILLAMET (P.) et DROMARD (J.M.) -
Encéphalite herpétique chez un nourrisson.
- 54 - HOPPELER (A.), DENIS (F.), HOVASSE (M.), CREUSOT (G.) et PINALIE (A.) -
Notre expérience de l'isolement de l'herpès virus. -
Arch. Fr. Pédiat., 1975, 32-37, 593-594.

- 55 - HRYNIUK (W.), FOERSTER (J.), SHOJANIA (M.) and CHOW (A.) -
Cytarabine for herpesvirus infections. -
J.A.M.A., Feb. 7, 1972, vol. 219, n° 6, 715-718.
- 56 - HUAULT (G.), LABRUNE (B.), BEAUFILS (F.), TOUBAS (P.L.) et
VIGNES (B.) -
Pédiatrie d'urgence. 1977, Flammarion, pp. 375-381.
- 57 - HURAUX (J.M.) -
Les infections à herpès virus hominis. -
G. Franç. Med., n° 6, 1979.
- 58 - IANNETTI (P.), BALDUCCI (L.), ASSENSIO (A.M.), BATTAGLIA (M.), D'AMBRO-
SIO (E.) et MIDULLA (M.) -
La méningo-encéphalite herpétique chez le nourrisson. Etude de
7 cas. -
Arch. Franç., Pédiatr., 1978, 35, 1075-1084.
- 59 - JOHNSON (R.T.), OLSON (L.C.) and BUESCHER (E.L.) -
Herpes virus infection of the nervous system. Problems in labo-
ratory diagnosis. -
Arch. Neurol., 1968, 18, 260-264.
- 60 - JUEL-JENSEN (B.E.) -
Severe generalized primary herpes treated with cytarabine. -
Brit. Med. J., 18 April 1970, 156, 154-155.
- 61 - JUEL-JENSEN (B.E.) -
Severe chickenpox and purpura fulminans in zoster treated with
vidarabine. -
J. Antimicrobial Chemother., 1976, 2, 261-264.
- 62 - KAPLAN (A.S.) - Cité par Mc INTOSH K.
- 63 - KOPLAN (J.P.), MONSUR (K.A.), FOSTER (S.O.), HUQ (F.), RAHAMAN (M.M.),
HUQ (S.), BUCHANAN (R.A.) and WARD (N.A.) -
Treatment of variola major with adenine arabinoside. -
The J. Infect. Dis., vol. 131, n° 1, Janv. 1975, 34-39.
- 64 - LAHA, SANDERS (F.W.) and HUESTIS (W.S.) -
Une victoire sur l'encéphalite herpétique. -
Canad. Med. Ass. J., vol. 15, p. 236.
- 65 - LAUTER (C.B.), BAILEY (E.J.) and LERNER (A.M.) -
Microbiologic assays and neurological toxicity during use of
adenine arabinoside in humans. -
J. Infect. Dis., vol. 134, n° 1, July, 1976, 75-79.
- 66 - LEIDER (W.), MAGOFFIN (R.L.), LENNETTE (E.H.) and LEONARDS (L.N.R.) -
Herpes simplex virus encephalitis. -
New Engl. J. Med., Aug. 12, 1965, vol. 273, n° 7, 341-345.
- 67 - LE PAGE (G.A.), KHALIQ (A.) and GOTTLIEB (J.A.) -
Studies of 9-^β-D-arabinofuranosyladenine in man. -
The Am. Soc. for Pharmac. and exp. Therapeutics, 1973,
756-759.

- 68 - LERNER (A.M.) and BAILEY (E.J.) -
Concentrations of idoxuridine in serum, urine and cerebrospinal fluid of patients with suspected diagnoses of herpes virus hominis encephalitis. -
J. Clin. Investigation, vol. 51, 1972, 45-49.
- 69 - LHOSTE (F.), VEYSSIER (P.) et MODAI (J.) -
Traitement par la cytosine-arabine des infections à herpès virus varicellae chez des enfants immuno-déprimés. -
Med. et Mal. Infect. Spécial Pédiatrie, 1973, 3, 495-497.
- 70 - LIGHT (I.J.) -
Postnatal acquisition of herpes simplex virus by the newborn infant : a review of the literature. -
Pediatrics, vol. 63, n° 3, March 1979, 480-482.
- 71 - LINNEMANN (C.C.), FIRST (M.R.), ALVIRA (M.M.), ALEXANDER (J.W.) and SCHIFF (G.M.) -
Herpes virus hominis type 2 meningo-encephalitis following renal transplantation. -
Am. J. Med. Nov. 1976, vol. 61, 703-708.
- 72 - LINNEMANN (C.C.), BUCHMAN (T.G.), LIGHT (I.J.) and BALLARD (J.L.) -
Transmission of herpes simplex virus type 1 in a nursery for the newborn. Identification of viral isolates by D.N.A. "fingerprinting". -
Lancet, May 6, 1978, 964-966.
- 73 - LONGSON (M.) and BESWICK (T.S.L.) - Dexamethasone treatment in herpes simplex encephalitis (letter). -
Lancet, April 10, 1971, 749-750.
- 74 - Mc INTOSH (K.), WILFERT (C.), CHERNESKY (M.), PLOTKIN (S.) and MATTHEIS (M.J.) -
Summary of workshop on new and useful methods in viral diagnosis. -
J. Infect. Dis., vol. 138, n° 3, Sept. 1978, 414-419.
- 75 - MAUGH (T.H.) -
Chemotherapy : antiviral agents come of age. -
Science, vol. 192, April 9, 1976, 4235.
- 76 - MERIGAN (T.C.) -
Efficacy of adenine arabinoside in herpes zoster. -
New Engl. J. Med., May 27, 1976, vol. 294, n° 22, 1233-1234.
- 77 - MOCH (F.) -
Problèmes diagnostiques de la méningo-encéphalite herpétique. -
Thèse, Dijon, 1977, n° 54, 7821.
- 78 - MONNET (P.), SOHIER (R.), TOMMASI (M.) et FLEURETTE (J.) -
A propos d'un cas de méningo-encéphalite herpétique du nouveau-né. - ^{PARIS}
Sem. Hôp. (Ann. pédiat.), 37ème année, n° 21/4, 14 Avril 1961, 1289-225-1294-230.

- 79 - MOZZICONACCI (P.) -
Maladie herpétique du nouveau-né. -
Rev. Prat., 11 Déc. 1958, T. VIII, n° 32, 3695-3699.
- 80 - NAHMIAS (A.J.) and ROZMAN (B.) -
Infection with herpes-simplex viruses 1 and 2. -
New Engl. J. Med., Oct. 11, 1973, 667-674, 719-725, 781-789.
- 81 - NIEMANN (N.), PIERSON (M.), DE LAVERGNE (E.), GIGENKRANTZ (S.) et OLIVE (D.) -
La primo-infection herpétique.
Arch. Franç. Pédiat., 1964, T. XXI, n° 3, 273-295.
- 82 - NICOLET (A.), MAYNARD (R.) et GARREL (S.) -
L'E.E.G. dans l'encéphalite herpétique. Aspects typiques et atypiques. A propos de 7 observations. -
Lyon Med., 1978, 239, 2, 67-73.
- 83 - NOLAN (D.C.), LAUTER (C.B.) and LERNER (A.M.) -
Idoxuridine in herpes simplex virus (type 1) encephalitis. -
Ann. Intern. Med., 78, 243-246, 1973.
- 84 - OLSON (L.C.), BUESCHER (E.L.), ARTENSTEIN (M.S.) et PARKMAN (P.D.) -
Infection par le virus de l'herpès du système nerveux central chez l'homme. -
New Engl. J. Med, 1967, 277, 1271-1277.
- 85 - PERIER (C.) et VANDERHAEGEN (J.) -
Indications étiologiques apportées par la microscopie électronique dans certaines encéphalites humaines. -
Rev. Neurol., 1966, 115, 2, 250-254.
- 86 - PIERCE (N.F.) -
Encephalitis associated with herpes simplex infection presenting as a temporal-lobe mass. -
Neurology, 1964, 14, 708-713.
- 87 - PIERSON (M.), WEBER (M.), FELDIS (J.N.), DESCHAMPS (J.P.) et FLOQUET (J.) -
A propos du diagnostic de l'encéphalite aiguë nécrosante herpétique dans la première enfance. -
Pédiatrie, T. XXIX, n° 4, 1974, 341-354.
- 88 - PONSOT (G.) -
Encéphalites herpétiques de l'enfant.
XXIVème Congrès de l'Assoc. des Pédiat. de Langue française, Paris, 1975, 115-146.
- 89 - RADCLIFFE (W.B.) -
Herpes simplex encephalitis. A radiologic pathologic study of 4 cases. -
Amer. J. Roentgenol., 1971, 112, 263-272.
- 90 - RADERMECKER (J.) - Diagnostic clinique et E.E.G. de l'encéphalite aiguë nécrosante. Son intérêt comme détermination inflammatoire sur les formations rhinencéphaliques. -
Rev. Neurol., 1956, 95, 576-584.

- 91 - RAPPEL (M.), DUBOIS (M.) SPRECHER (S.), THIRY (L.), LOWENTHAL (A.), PELC (S.) and THYS (J.P.) -
Diagnosis and treatment of herpes encephalitis. A multidisciplinary approach. -
J. Neurol. Sci., 1971, 12, 443.
- 92 - ROSS (A.H.), JULIA (A.) and BALAKRISHNAN (C.) -
Toxicity of adenine arabinoside in humans.
J. Infect. Dis., vol. 133, supplement, June 1976, A192-A198.
- 93 - ROUX (F.X.), THUREL (C.) et EVRARD (E.) -
Encéphalite herpétique traitée par adénine-arabinoside. Evolution surveillée par densitome. -
Nouv. Presse Med., 1er Mars 1980, 9, n° 10, 693-695.
- 94 - RYTEL (M.W.) and KAUFFMAN (H.M.) -
Clinical efficacy of adenine arabinoside in therapy of cytomegalovirus infections in renal allograft recipients. -
J. Infect. Dis., vol. 133, n° 2, Feb. 1976, 202-205.
- 95 - SEIGNEURIN (J.M.), MINGAT (J.) et MICOUD (M.) -
Encéphalite à herpès simplex virus type 1. -
R.M.A.F., 6, 7, Juillet-Sept. 1977, 15-19.
- 96 - SELBY (P.J.), JAMESON (B.), WATSON (J.G.), MORGENSTERN (G.), POWLES (R.L.), KAY (H.E.M.), THORNTON (R.), CLINK (H.M.), Mc ELWAIN (T.J.), PRENTICE (H.G.), ROSS (M.G.), CORRINGHAM (R.), HOFFBRAND (A.V.) and BRIGDEN (D.) -
Parenteral acyclovir therapy for herpes virus infections in man. -
Lancet, Déc. 15, 1979, 1267-1270.
- 97 - SMITH (T.H.), LENNETTE et REAMES -
Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusions in a case of acute encephalitis. -
Am. J. Pathol., 1941, 17-55.
- 98 - SWANSON (J.L.), CRAIGHEAD (J.E.) and REYNOLDS (E.) -
Electron microscopic observations in herpes virus hominis (herpes simplex virus) encephalitis in man. -
Lab. Invest., 1966, 15, 1966-81.
- 99 - TABER (L.H.), GREENBERG (S.B.), PEREZ (F.I.) and COUCH (R.B.) -
Herpes simplex encephalitis treated with vidarabine. -
Arch. Neurol., vol. 34, 1977, 608-610.
- 100 - THOMSON (J.L.G.) -
The computed axial tomographin acute herpes encephalitis. -
Brit. J. Radiol., 1976, 49, 86-87.
- 101 - VAN BOGAERT (L.), RADERMECKER (J.) et DEVOS (J.) -
Sur une observation mortelle d'encéphalite aiguë nécrosante. -
Rev. Neurol., 1955, 92, 329-356.

- 102 - VINCENT (D.), COHADON (S.), LOISEAU (P.) et FONTAGUES (X.) -
L'E.E.G. des encéphalites aiguës nécrosantes. -
Rev. Neurol., 1969, 120, 466.
- 103 - VITAL (C.), BENAZET (C.), CARDE (N.), RIVEL (J.) ET BEDEL (J.C.) -
Encéphalite nécrosante aiguë d'origine herpétique avec des
lésions temporales presque entièrement unilatérales. -
Bordeaux Medical, 1975, n° 20, 2225-2229.
- 104 - WHITLEY (R.J.), CH'IEN (L.T.), DOLIN (R.), GALASSO (G.J.),
ALFORD (C.A.) and the COLLABORATIVE STUDY GROUP. -
Adenine arabinoside therapy of herpes zoster in the immuno-sup-
pressed. -
New Engl. J. Med., vol. 294, n° 22, May 27, 1976, 1193-1199.
- 105 - WHITLEY (R.J.), SOONG (S.J.), DOLIN (R.), GALASSO (G.J.),
CH'IEN (L.T.), ALFORD (C.A.) and the COLLABORATIVE STUDY GROUP. -
Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex
encephalitis. -
New Engl. J. Med., vol. 297, n° 6, Aug. 11, 1977, 289-294.
- 106 - WOLMAN (B.) and LONGSON (M.) -
Herpes encephalitis.
Acta Pædiatr. Scand., 66, 243-246, 1977.

